



**FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Resultados de los pacientes trasplantados de pulmón
por Fibrosis Pulmonar Idiopática con tratamiento
antifibrótico**

**Lung transplant outcomes in Idiopathic Pulmonary
Fibrosis patients with antifibrotic treatment**

Autor: Antonio Piris Sánchez

**Director/es: Dr. José Manuel Cifrián Martínez
D. Víctor Manuel Mora Cuesta**

Santander, junio 2020

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	1
DIAGNÓSTICO DE FPI	1
TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA FPI	4
Tratamiento farmacológico	5
Tratamiento quirúrgico: trasplante pulmonar	8
Uso de la medicación antifibrótica pretrasplante	12
OBJETIVOS	14
OBJETIVO PRINCIPAL	14
OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
PACIENTES	15
VARIABLES	15
INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
RESULTADOS	19
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	19
PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA.....	22
GAP ÍNDEX	28
TEMPORALIDAD DE LAS INTERVENCIONES	29
<i>Primera visita al centro trasplantador.....</i>	<i>29</i>
<i>Inclusión en lista de espera</i>	<i>30</i>
<i>Trasplante</i>	<i>31</i>
TRATAMIENTO ANTES DEL TRASPLANTE.....	32
TRASPLANTE.....	34
COMPLICACIONES TRAS EL TRASPLANTE	36
SUPERVIVENCIA.....	39
DISCUSIÓN.....	40
BIBLIOGRAFÍA.....	43
AGRADECIMIENTOS	45

RESUMEN

Introducción. Hasta la aparición de los nuevos fármacos antifibróticos (pirfenidona y nintedanib), la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) carecía de tratamiento eficaz. Aunque el tratamiento antifibrótico ha demostrado un enlentecimiento en la pérdida de función pulmonar en algunos pacientes con FPI leve-moderada, el único tratamiento que prolonga la supervivencia en estadios avanzados es el trasplante pulmonar. Durante un tiempo, los tratamientos antifibróticos han sido suspendidos en el momento de inclusión en lista de espera por el potencial riesgo de alteraciones en el proceso de cicatrización que pudieran provocar complicaciones perioperatorias en estos pacientes. Sin embargo, esta práctica acelera la progresión de la enfermedad en lista de espera, llegando los pacientes en peor situación funcional al trasplante.

Objetivos. Conocer si la incidencia de complicaciones perioperatorias es mayor en los pacientes tratados con antifibróticos hasta el momento del trasplante.

Materiales y métodos. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo, que incluyó a todos los pacientes con FPI trasplantados en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el 01/01/2015 y el 31/12/2019, y se estudió la incidencia de complicaciones postoperatorias tras el trasplante pulmonar entre los pacientes que llegaron al mismo con y sin tratamiento antifibrótico.

Resultados. Se incluyeron 52 pacientes, de los que 33 (63,5%) recibieron tratamiento antifibrótico hasta el trasplante y 19 (36,5%) llegaron al trasplante sin tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en la frecuencia de aparición de sangrado ni complicaciones de la sutura de la pared torácica o las anastomosis bronquiales, así como tampoco en tiempo de estancia en UCI, necesidad de reintervención o rechazo agudo. La supervivencia no varió significativamente. Los pacientes con tratamiento antifibrótico llegaron con mejor capacidad funcional al trasplante con respecto a los pacientes sin tratamiento (CVF a 3 meses de $2133,10 \text{ ml} \pm 625,67$ vs $1545,33 \text{ ml} \pm 647,89$ respectivamente; $p = 0,006$).

Conclusión. Los pacientes que toman tratamiento antifibrótico hasta el trasplante no tienen mayor incidencia de complicaciones perioperatorias ni menor supervivencia. Además, alcanzan la intervención con mejor situación funcional

Palabras clave: Fibrosis Pulmonar Idiopática; tratamiento antifibrótico; trasplante pulmonar; complicaciones; supervivencia.

ABSTRACT

Background. Until the appearance of the new antifibrotic drugs (pirfenidone and nintedanib), Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) lacked effective treatment. Although antifibrotic treatment has shown a slowdown in lung function loss in some patients with mild-moderate IPF, the only treatment that prolongs survival in advanced stages is lung transplantation. For a time, antifibrotic treatments have been suspended at the time of inclusion on the waiting list due to the potential risk of alterations in the healing process that can cause perioperative complications in these patients. However, this practice accelerates the progression of the disease on the waiting list, with patients in a worse functional situation reaching the surgery.

Objectives. The aim of this project is to know if the incidence of perioperative complications is higher in patients treated with antifibrotics until the moment of transplantation.

Materials and methods. A retrospective cohort study was conducted, which included all patients with IPF transplanted at the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla between 01/01/2015 and 31/12/2019. The incidence of postoperative complications after lung transplantation was studied among patients who got to the surgery with and without antifibrotic treatment

Results. 52 patients were included, of whom 33 (63.5%) received antifibrotic treatment until transplantation and 19 (36.5%) went to the surgery without treatment. There were no differences between the two groups in the frequency of bleeding occurrence or chest wall suture complications or bronchial anastomoses, nor in ICU stay, need for reoperation, or acute rejection. Survival did not statistically vary. Patients with antifibrotic treatment arrived with better functional capacity at transplantation compared to patients without treatment (3-month FVC of 2,133.10 ml \pm 625.67 vs. 1,545.33 ml \pm 647.89 respectively; $p = 0.006$).

Conclusion. Patients taking antifibrotic treatment until transplantation have no higher incidence of perioperative complications or lower survival. In addition, they reach the surgery with better functional situation.

Key words: Idiopathic Pulmonary Fibrosis; antifibrotic treatment; lung transplantation; complications; survival.

INTRODUCCIÓN

ANTECEDENTES

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) son un grupo amplio y heterogéneo de patologías respiratorias que afectan al intersticio pulmonar; el daño del parénquima es resultado de diferentes patrones de inflamación y fibrosis, pero todas ellas comparten características clínicas, funcionales y radiológicas [1].

Con más de 200 tipos diferentes de EPID, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la más frecuente y la más estudiada, y se define como una neumonía intersticial fibrosante crónica de causa desconocida, cuyas manifestaciones se limitan exclusivamente al pulmón, y que está asociada inherentemente al patrón radiológico e histológico de neumonía intersticial usual (NIU) [2]. Tiene una incidencia estimada entre 4,6 y 7,4/100.000 habitantes y una prevalencia en varones de 20/100.000 habitantes, con un mal pronóstico con medianas de supervivencia de 2 a 5 años desde el momento del diagnóstico [2].

El curso de la enfermedad es impredecible: la mayoría de los pacientes la desarrollan de forma lenta y gradual, pero otros permanecen estables por largos periodos de tiempo. Hay un grupo que tiene un deterioro acelerado, frecuentemente debido a repetidas exacerbaciones; esta posibilidad obliga a referirlos a un centro experto lo más brevemente posible, siendo la insuficiencia respiratoria la causa más común de muerte [3]. Una posible explicación para la variabilidad interindividual es la diferencia en la expresión de determinados genes, ya que los pacientes con una progresión rápida han mostrado una desregulación en vías moleculares relacionadas con la proliferación fibroblástica e inflamación [4,5], así como diferencias en la respuesta inmune innata y adaptativa [6].

DIAGNÓSTICO DE FPI

Dado que es considerada una enfermedad de causa idiopática, para su diagnóstico se requiere la exclusión de otras entidades clínicas definidas o enfermedades parenquimatosas pulmonares difusas de causa conocida, así como la demostración de un patrón de NIU, bien sea histológico (mediante biopsia pulmonar quirúrgica), o bien radiológico en la tomografía computarizada (TC) de alta resolución. Por la complejidad de la FPI, se aconseja realizar el diagnóstico en una sesión multidisciplinar en la que participen neumólogos, radiólogos y patólogos expertos en el diagnóstico y manejo de las EPID, así como un reumatólogo siempre que sea posible para excluir enfermedades del tejido conectivo con afectación pulmonar. De acuerdo con la última guía de diagnóstico de consenso de las sociedades europea, americana, japonesa y latinoamericana de patología respiratoria, el diagnóstico de FPI, bien sea por histología o por criterios clínico-radiológicos, se recomienda hacerlo en el seno del equipo multidisciplinar (ver figura 1) [7].

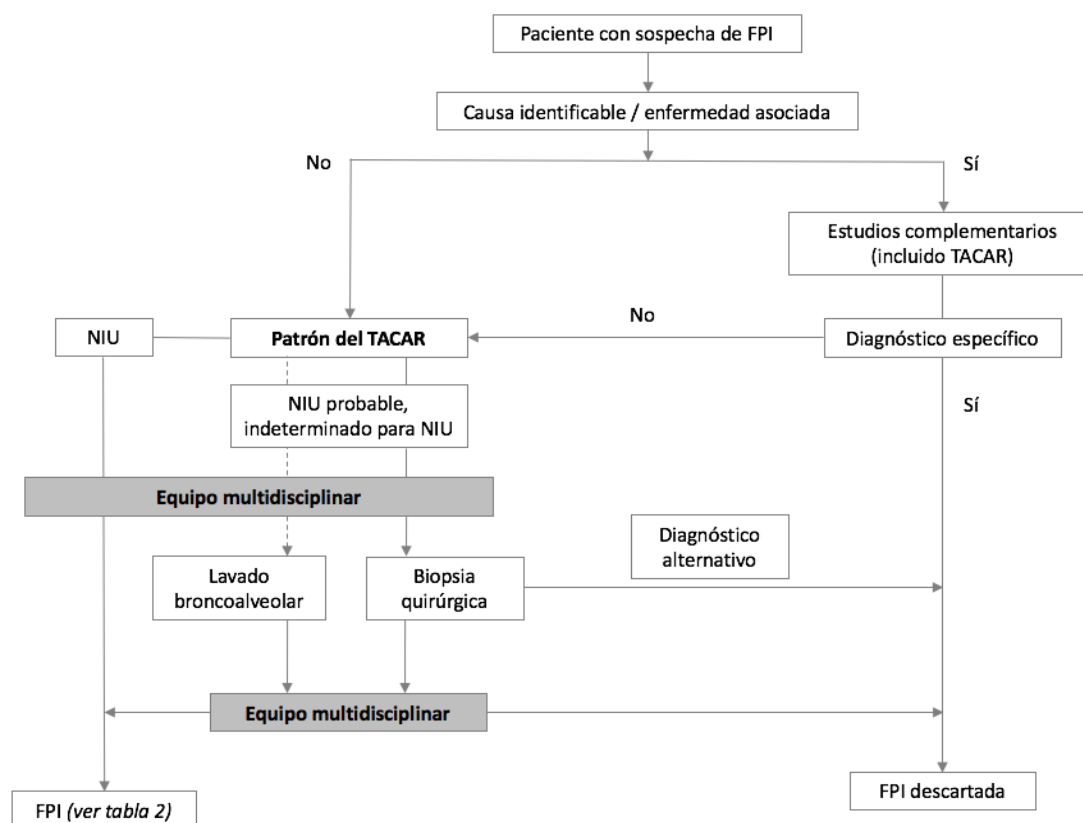


Figura. 1 Algoritmo diagnóstico de FPI. Figura adaptada de Raghu G et Al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5): e44-e68 [7]

Nuestro centro, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, es uno de los 9 centros españoles que tienen la acreditación SEPAR (Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio) como “Unidad multidisciplinar de alta complejidad con grado de excelencia”.

Los pacientes con sospecha de padecer FPI (como aquellos que presentan infiltrados intersticiales bilaterales en una radiografía o TC de tórax o crepitantes inspiratorios bibasales “tipo velcro”, en pacientes varones generalmente mayores de 55 años, ya sea sintomático o asintomático), con disnea inexplicada o tos y evidencia de enfermedad pulmonar intersticial deben ser estudiados en una unidad especializada con experiencia en EPID para descartar causas identificables de EPID, como son las exposiciones domésticas u ocupacionales, enfermedades del tejido conectivo, toxicidad medicamentosa, enfermedades relacionadas con el consumo de tabaco, entre otras.

Si no es posible hacer un diagnóstico o encontrar una causa potencial para EPID, el patrón radiológico de la TC de alta resolución (TCAR) es de especial importancia. De acuerdo con la reciente actualización de consenso de las sociedades europea, americana, japonesa y latinoamericana, se definen los siguientes patrones radiológicos:

- Patrón NIU: la panalización es una característica distintiva de NIU y debe estar presente para hacer un diagnóstico radiológico. Puede verse con o sin

bronquiectasias periféricas por tracción. La distribución típica de NIU es subpleural, de predominio basal.

- **Probable patrón NIU:** existe un patrón de afectación reticular subpleural de predominio basal, con bronquiectasias periféricas por tracción, pero sin presentar la característica panalización. Algunos de estos pacientes pueden ser finalmente diagnosticados de FPI apoyado en el estudio histopatológico.
- **Indeterminado para patrón NIU:** el TC de alta resolución muestra características de fibrosis, pero no cumple criterios para pertenecer a los dos grupos anteriores.
- **Diagnóstico alternativo:** es el caso en que el TC de alta resolución indica la posibilidad de un diagnóstico alternativo concreto. En estos casos, se debe valorar otras entidades diferentes a la FPI.

Los resultados obtenidos en el TC de alta resolución deben ser evaluados en una sesión multidisciplinar. Es posible hacer un diagnóstico definitivo de FPI basado en un patrón NIU radiológico, sin necesidad de biopsia, pero en muchas ocasiones es necesaria una debida combinación de patrones radiológicos e histológicos que apoyen la FPI. Así, el documento de consenso de las diferentes sociedades recoge unas recomendaciones de los pasos a seguir en función de los hallazgos radiológicos (ver tabla 1).

	Guías de 2018		Guías de 2011. No distinguen entre diferentes patrones de TACAR
	Patrón en TACAR de NIU probable, indeterminado para NIU o diagnóstico alternativo	Patrón de NIU en TACAR	
Análisis celular del LBA	Se sugiere realizar una citología (condicional)	Se sugiere NO realizar una citología (condicional)	"LBA no debe ser realizado en la mayoría de pacientes, pero puede ser apropiado en una minoría"
Biopsia pulmonar quirúrgica	Se sugiere realizar biopsia quirúrgica (condicional)	Se sugiere NO realizar biopsia quirúrgica (recomendación fuerte)	"La biopsia pulmonar quirúrgica no es requerida en los pacientes que tengan un patrón de NIU consistente en TACAR"
Biopsia pulmonar transbronquial	No hay recomendaciones a favor ni en contra	Se sugiere NO realizar biopsia transbronquial (recomendación fuerte)	"La biopsia transbronquial no debe ser realizado en la mayoría de pacientes, pero puede ser apropiado en una minoría"
Criobiopsia pulmonar	No hay recomendaciones a favor ni en contra	Se sugiere NO realizar criobiopsia (recomendación fuerte)	No referido
Historial de medicamentos y de exposiciones ambientales	Se recomienda una investigación detallada del historial de medicación y de las exposiciones ambientales en casa, el trabajo y otros lugares que el paciente visita frecuentemente para excluir potenciales causas de enfermedad pulmonar intersticial (Fundamental)		"El diagnóstico de FPI requiere la exclusión de otras causas conocidas de EPID (por ejemplo, exposiciones ambientales domésticas o profesionales, enfermedades del tejido conectivo o toxicidad medicamentosa)"
Análisis serológicos que permitan excluir enfermedades del tejido conectivo	Se recomienda análisis serológicos para excluir las enfermedades del tejido conectivo que son potencial causa de EPID (Fundamental)		"El diagnóstico de FPI requiere la exclusión de otras causas conocidas de EPID (por ejemplo, exposiciones ambientales domésticas o profesionales, enfermedades del tejido conectivo o toxicidad medicamentosa)"
Sesión multidisciplinar	Se recomienda presentar los posibles casos en una sesión multidisciplinar (condicional)		"Se recomienda una sesión multidisciplinar para la evaluación de FPI"
Marcadores en suero	Se recomienda NO medir los marcadores MMP-7, SPD, CCL-18 o KL-8 para distinguir FPI de otras EPID (recomendación fuerte)		No referido

Abreviaturas utilizadas: FPI = Fibrosis Pulmonar Idiopática; EPID = Enfermedad pulmonar intersticial difusa
La calidad de las evidencias obtenidas en las guías de 2018 es baja

Tabla 1. Recomendaciones para el diagnóstico de IPF en función de los hallazgos radiológicos. Comparación 2011 y 2018. Tabla adaptada de Raghu G et Al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5): e44-e68 [7]

Por tanto, la biopsia toma un papel esencial en la mayoría de los casos. A su vez podemos definir los hallazgos histológicos como NIU, NIU probable, NIU indeterminada u otro diagnóstico alternativo, como indica la tabla 2.

NIU	PROBABLE NIU	INDETERMINADO PARA NIU	DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO
<ul style="list-style-type: none"> Fibrosis densa con distorsión de la arquitectura (descamación destructiva y/o panalización). Distribución predominantemente subpleural y/o paraseptal de la fibrosis Foco fibroblástico Afectación parcheada del pulmón por la fibrosis Ausencia de características compatibles con diagnóstico alternativo. 	<ul style="list-style-type: none"> Algunas de las características de la columna 1 están presentes, pero no suficientes para un diagnóstico definitivo de NIU/FPI Ausencia de características compatibles con diagnóstico alternativo. Solo panalización 	<ul style="list-style-type: none"> Fibrosis con o sin distorsión de la arquitectura del parénquima, con características que van más a favor de NIU o NIU secundaria a otras causas Algunas de las características de la columna 1, pero con posibilidad de un diagnóstico alternativo 	<ul style="list-style-type: none"> Características de patrones histológicos de otras enfermedades intersticiales en todas las biopsias (por ejemplo, ausencia de foco fibroblástico) Hallazgos histológicos propios de otras enfermedades (neumonitis por hipersensibilidad, histiocitosis de Langerhans, sarcoidosis...)

Tabla 2. Características y patrones histológicos de FPI. Tabla adaptada de Raghu G et Al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5): e44-e68 [7]

Todas las pruebas realizadas deben ser puestas en común en sesión multidisciplinar para finalmente definir o no el diagnóstico de FPI, con la adecuada combinación de hallazgos radiológicos e histológicos (ver tabla 3).

SOSPECHA DE FPI		PATRÓN HISTOPATOLÓGICO			
		NIU	NIU PROBABLE	INDETERMINADO PARA NIU	DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO
PATRÓN DE TACAR	NIU	FPI	FPI	FPI	NO FPI
	NIU PROBABLE	FPI	FPI	POSIBLE FPI	NO FPI
	INDETERMINADO PARA NIU	FPI	POSIBLE FPI	INDETERMINADO PARA FPI	NO FPI
	DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO	POSIBLE FPI / NO FPI	NO FPI	NO FPI	NO FPI

Abreviaturas: FPI = Fibrosis pulmonar idiopática; NIU = Neumonitis Intersticial Usual; TACAR = Tomografía Axial Computarizada de Alta Resolución

Tabla 3. Diagnóstico de FPI en base a patrones histológicos y radiológicos. Tabla adaptada de Raghu G et Al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2018 Sep 1;198(5): e44-e68 [7]

TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA FPI

Hoy en día, es importante el esfuerzo diagnóstico y la formación de equipos multidisciplinarios para categorizar óptimamente a los pacientes con una EPID, en concreto la FPI, pues en los últimos años han aparecido tratamientos efectivos para frenar la progresión de la enfermedad, de los cuales una adecuada selección de pacientes puede beneficiarse. Pese a todo, el trasplante pulmonar sigue siendo en la actualidad la mejor terapia para la FPI progresiva, pues la única medida que ha demostrado mejorar la supervivencia en la enfermedad avanzada. [8]. Por ello, la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT = International Society

for Heart and Lung Transplantation) recomienda referir a los potenciales pacientes candidatos al mismo en el momento del diagnóstico de FPI a un centro de referencia de trasplante pulmonar [9].

Tratamiento farmacológico

Previamente el tratamiento para la FPI consistía en la combinación de tres fármacos, conocida como “triple terapia” y basada en la administración de corticoides, acetilcisteína a dosis altas y azatioprina. Sin embargo, tras la publicación en 2012 de los estudios Panther [10], en los que se demostró un aumento de mortalidad en los pacientes tratados versus pacientes sin tratamiento, se desaconsejó dicha pauta y durante unos años los pacientes con FPI no recibieron tratamiento específico.

En la actualidad hay disponibles dos tratamientos específicos para la FPI, que son nintedanib y pirfenidona. Diferentes ensayos clínicos aleatorizados (CAPACITY-1, CAPACITY-2 y ASCEND para pirfenidona; TOMORROW, INPULSIS-1 e INPULSIS-2 para nintedanib) han demostrado, comparado con placebo, una reducción en la pérdida de función pulmonar, así como reducción en la mortalidad y número de agudizaciones de la enfermedad.

Pirfenidona (*Esbriet®*) es un fármaco pleiotrópico, con propiedades antifibróticas y antiinflamatorias, que inhibe la síntesis de factores de crecimiento profibrogénicos, como el factor de crecimiento transformante beta (TGF – β , transforming growth factor) y el plaquetario, y de esta manera reduce la proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, y la formación de colágeno. Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo; dos de ellos en países orientales, en fase II y fase III [11,12]; tres en occidente en fase III (CAPACITY-1, CAPACITY-2 y ASCEND) [13, 14], diseñados para probar la eficacia y seguridad de pirfenidona en pacientes con FPI leve – moderada (*ver tabla 4*) [15].

Características metodológicas y clínicas de los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática incluidos en los ensayos clínicos CAPACITY-1 y 2, y ASCEND

	CAPACITY-1 y 2 (n = 779)	ASCEND (n = 555)
Edad (años)	40-80	40-80
FVC (criterio inclusión)	≥ 50%	50-90%
DLCO (criterio inclusión)	≥ 35%	≥ 30%
Fase	III	III
Tiempo estudio (semanas)	72	52
TCAR NIU	92%	95,7%
FVC al inicio (media)	74,1%	67,8%
DLCO al inicio (media)	47%	43,7%

DLCO: capacidad de transferencia del monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; NIU neumonía intersticial usual; TCAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

Tabla 4. Características metodológicas CAPACITY-1 y 2 y ASCEND. Tabla extraída de A. Xaubert et al. Normativa sobre el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2017;53(5):263-269. [15].

Los 2 estudios CAPACITY se desarrollaron simultáneamente durante 72 semanas, demostrando una reducción del descenso de la capacidad vital forzada (CVF) respecto a placebo. Es por ello que las autoridades sanitarias europeas admiten el uso comercial de la molécula en la FPI leve – moderada (definida como CVF > 50%, DLCO > 35%); sin embargo, en Estados Unidos se solicitó un nuevo estudio con las mismas características (estudio ASCEND), con una duración de 52 semanas y de nuevo se demostró una contención del deterioro funcional (figura 2) y una supervivencia libre de enfermedad (figura 3) significativamente mayor respecto al grupo placebo.

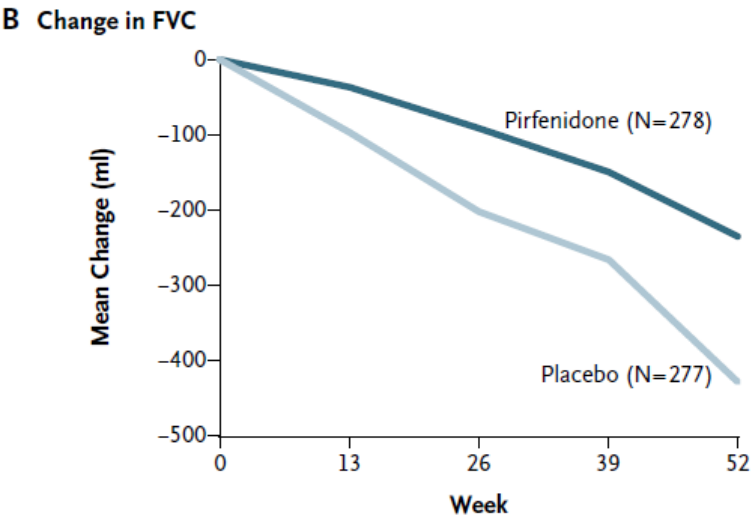


Figura 2. Cambios en FVC en pacientes con pirfenidona. Figura del estudio ASCEND. King TE et al. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2083-92 [14]

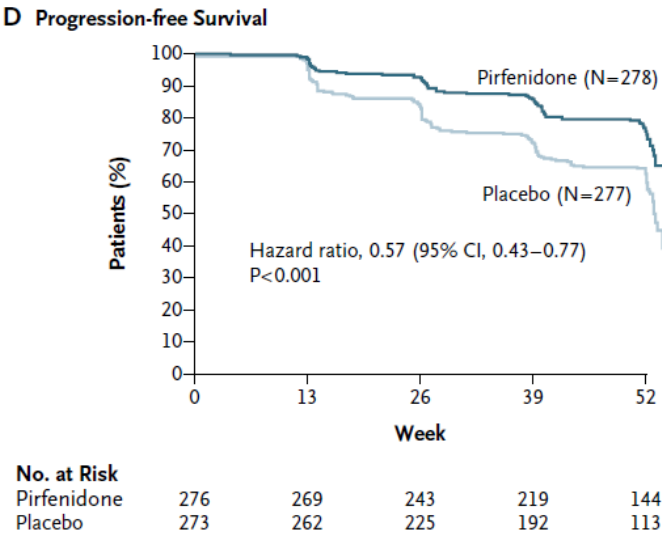


Figura 3. Supervivencia libre de progresión en pacientes con pirfenidona. Figura del estudio ASCEND. King TE et al. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2083-92 [14]

Un metaanálisis evaluó los resultados de los estudios CAPACITY y ASCEND al año de tratamiento con pirfenidona, demostrando que se reduce un 43,8% la proporción de pacientes con una caída en la CVF $\geq 10\%$ o muerte; así como un 59,3% de casos donde la CVF se había estabilizado [16]. Junto a esto, se vio beneficio en el tiempo libre de progresión de la enfermedad, disnea y capacidad de ejercicio evaluada en el test de marcha de los 6 minutos. En el análisis de los subgrupos de pacientes, se determinó que la reducción en la caída de la CVF se dio tanto en pacientes con una CVF al inicio por encima del 80%, como por debajo de dicho valor [16].

Nintedanib (*Ofev*®) es un inhibidor triple de los receptores de la tirosina cinasa que presenta actividad antifactor de crecimiento derivado de las plaquetas, antifactor de crecimiento de los fibroblastos y antifactor de crecimiento vascular endotelial. Actúa bloqueando la diferenciación de fibroblastos y miofibroblastos. Son de nuevo tres los ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo los que avalan el uso de nintedanib en FPI: TOMORROW, INPULSIS – 1 y 2 [17,18] cuya metodología se recoge en la *Tabla 5* [15].

	TOMORROW (n = 422, 85 a dosis 150 mg/12 h)	INPULSIS-1 y 2 (n = 1.066)
Edad (años)	40-80	40-80
FVC (criterio inclusión)	$\geq 50\%$	$\geq 50\%$
DLCO (criterio inclusión)	30-79%	30-79%
Fase	II	III
Tiempo estudio (semanas)	52	52
TCAR NIU	38,8%	76%
FVC al inicio (media)	78,1%	79,5%
DLCO al inicio (media)	-	47%

DLCO: capacidad de transferencia del monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; NIU: neumonía intersticial usual; TCAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

Tabla 5. Características metodológicas TOMORROW e INPULSIS-1 y 2. *Tabla extraída de A. Xaubert et al. Normativa sobre el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2017;53(5):263-269. [15].*

En 2011, el estudio TOMORROW, en fase II, fue el primero en publicarse, demostrando una reducción en la caída de la función pulmonar a lo largo de un año en la comparación con el placebo, así como una reducción en la frecuencia de exacerbaciones. Esto es lo que condujo a la realización de los estudios INPULSIS 1 y 2, ensayos en fase III cuyos resultados fueron publicados en 2014. En estos estudios se siguió a los pacientes durante 52 semanas, y se demostró que la caída de la CVF era significativamente menor respecto al placebo (figura 4), y además se observó menor número de exacerbaciones agudas y menor descenso en la calidad de vida. Sin embargo, no hubo diferencias significativas con respecto a la mortalidad.

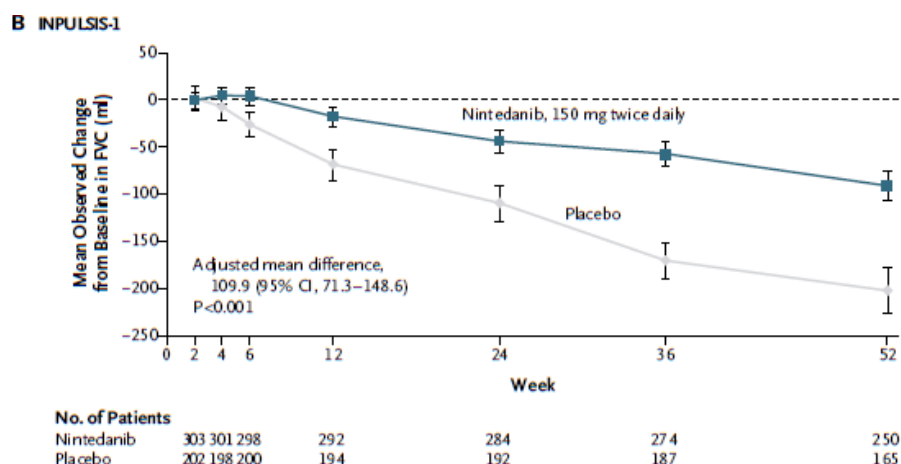


Figura 4. Cambios en FVC en pacientes con nintedanib. Figura del estudio INPULSIS. Richeldi L, et al. N Engl J Med. 2014 May 29;370(22):2071-82 [18].

En base a lo anteriormente expuesto, hoy en día en la práctica clínica han quedado abandonadas antiguos tratamientos, como la “triple terapia”, y hay evidencia científica para recomendar el uso de los fármacos antifibróticos en pacientes seleccionados. La tabla 6 [15] recoge las recomendaciones actuales de tratamiento farmacológico.

Agente	Mecanismo de acción	Recomendaciones
Recomendados en pacientes seleccionados		
Pirfenidona	Antifibrótico + antiinflamatorio + antioxidante + anti-TGFβ 1	Sí. Evidencia científica
Nintedanib	Inhibidor tirosina cinasa	Sí. Evidencia científica
No recomendados		
Esteroides + azatioprina + NAC	Inmunosupresor + antioxidante + antiinflamatorio	No utilizar
Anticoagulación	Anticoagulante	No utilizar
Bosentán	Antagonismo dual del receptor de la endotelina	No utilizar
Esteroides en monoterapia	Inmunosupresor	No utilizar
Esteroides + terapia inmunomoduladora	Inmunosupresor	No utilizar
Colchicina	Inhibidor proliferación/síntesis de colágeno	No utilizar
Ciclosporina	Inmunosupresor	No utilizar
Etanercept	Anti-TNF-alfa	No utilizar
Interferón gamma	Antifibrótico e inmunomodulador	No utilizar
Ambrisentán	Antagonista selectivo del receptor de endotelina A	No utilizar
NAC en monoterapia	Antioxidante	No utilizar

NAC: N-acetilcisteína.

Tabla 6. Recomendaciones de tratamiento farmacológico en FPI. Tabla extraída de A. Xaubert et al. Normativa sobre el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Arch Bronconeumol. 2017;53(5):263-269 [15].

Una vez se ha hecho el diagnóstico de FPI se recomienda iniciar el tratamiento farmacológico tan pronto como sea posible, permitiéndose una actitud expectante tan solo en pacientes asintomáticos con una mínima repercusión funcional, pero siempre amparado en un análisis de riesgo – beneficio [19]. Atendiendo a los criterios de inclusión de los ensayos clínicos de ambos fármacos (tablas 4 y 5), el uso de pirfenidona y nintedanib está recomendado en pacientes con FPI con deterioro funcional leve – moderado ($FVC \geq 50\%$ y $DLCO \geq 30\%$).

Tratamiento quirúrgico: trasplante pulmonar

Aunque tradicionalmente las EPID configuraban el segundo grupo en cuanto a indicación de trasplante, en los últimos años ha superado en número a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tanto en el registro internacional (ISHLT) (figura 5), como a

nivel nacional español (según datos de la Organización Nacional de Trasplante) (figura 6), como a nivel de nuestro centro de referencia el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (figuras 7.1, 7.2 y 7.3).

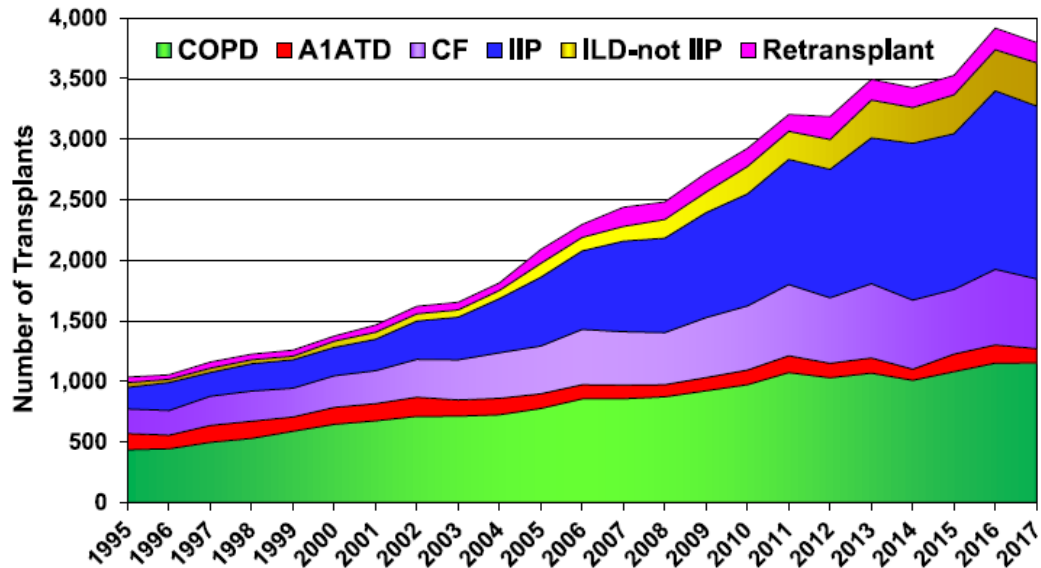


Figura 5. Cifras de trasplante de pulmón realizados por patología. Datos internacionales pertenecientes a la ISHLT. Chambers DC, et al. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct;38(10):1042 – 1055 [20].

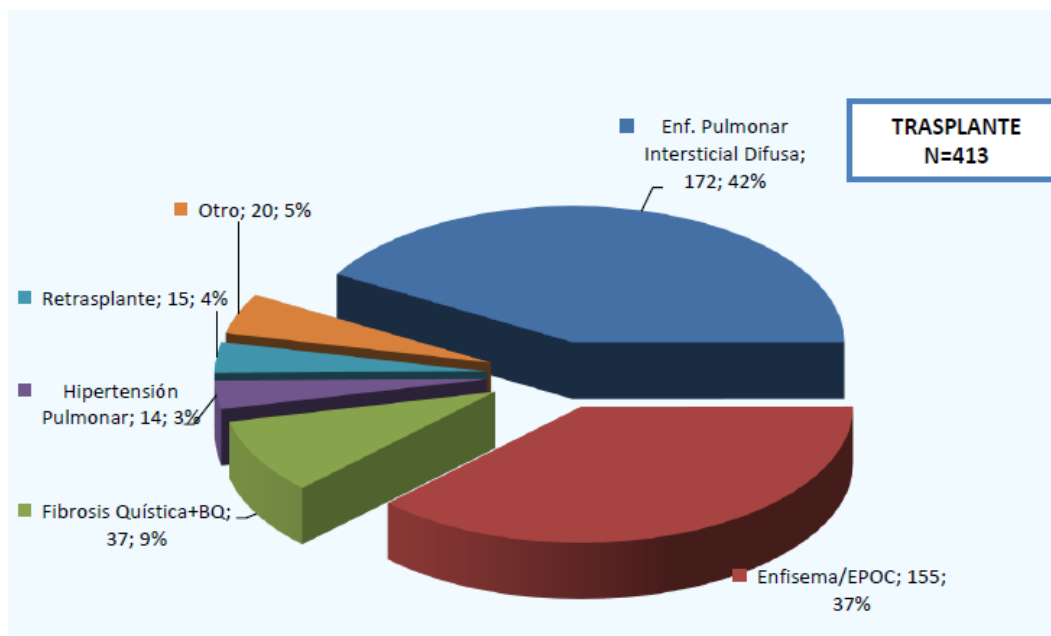


Figura 6. Cifras de trasplante de pulmón realizados por patología. Datos nacionales extraídos de la Organización Nacional de Trasplantes. España 2019

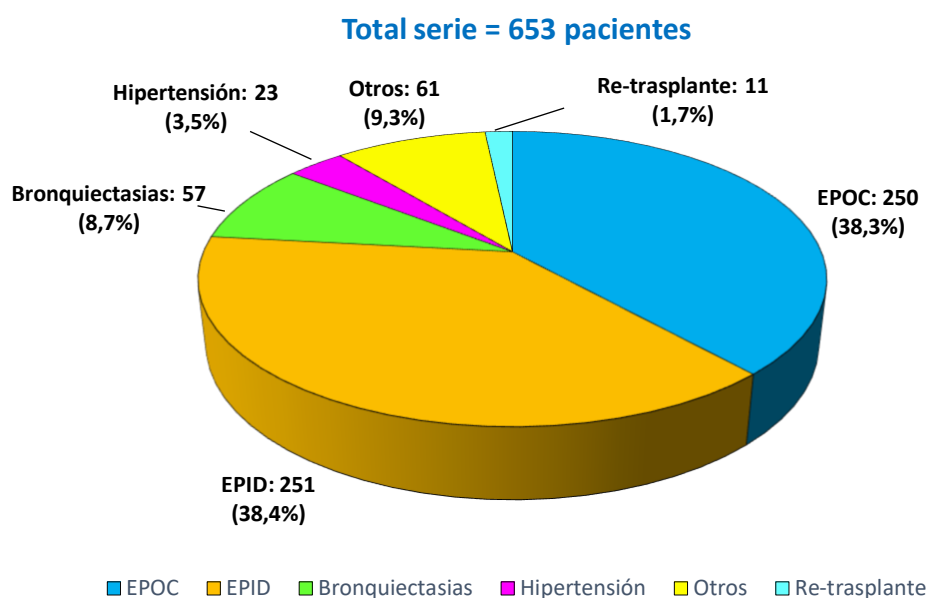


Figura 7.1. Cifras de trasplante de pulmón realizados en HUMV en el periodo 01/01/1997 – 31/12/2019

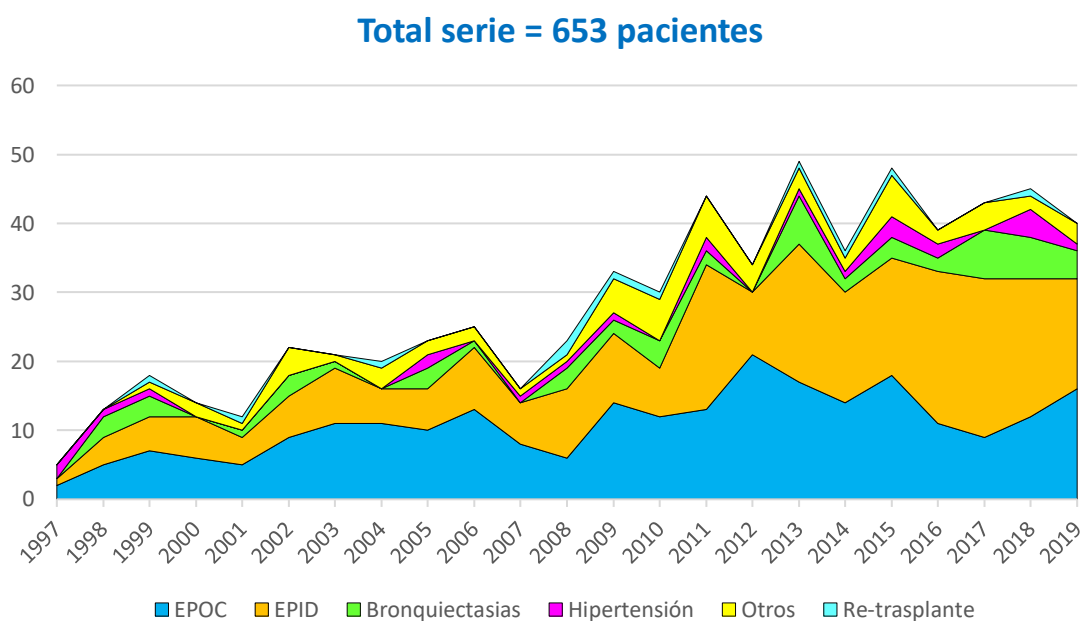


Figura 8.2. Cifras de trasplante de pulmón realizados en HUMV en el periodo 01/01/1997 – 31/12/2019. Se aprecia una mayor proporción de pacientes trasplantados por EPID en los últimos años.

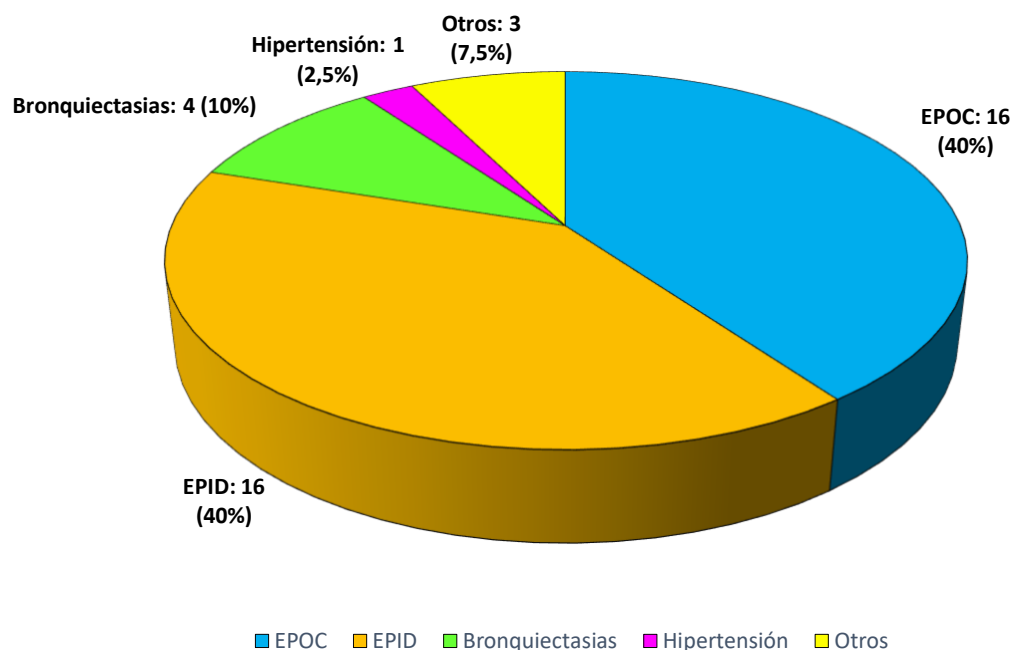


Figura 9.3. Cifras de trasplante de pulmón realizados en HUMV en el periodo 01/01/2019 – 31/12/2019

Los tratamientos farmacológicos no son curativos y en ocasiones su efecto no es suficiente para evitar la progresión de la enfermedad. El trasplante pulmonar es el único tratamiento para la FPI en estadios avanzados que proporciona una importante mejoría funcional e incremento de la supervivencia, siendo el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) uno de los siete hospitales españoles que realiza trasplante pulmonar.

Según el documento de consenso de selección de candidatos a trasplante pulmonar de 2014 de la ISHLT, son candidatos a trasplante pulmonar aquellos pacientes en el estadio final de su enfermedad respiratoria, una vez empleados todos los recursos terapéuticos disponibles y que, además, tengan:

- Un alto riesgo (> 50%) de fallecer por su enfermedad respiratoria en los dos próximos años.
- Una alta probabilidad (> 80%) de sobrevivir a los 90 días posteriores al trasplante pulmonar.
- Una alta probabilidad (> 80%) de sobrevivir a los 5 años del trasplante pulmonar.

La decisión de remitir a un paciente a una unidad de referencia de Trasplante Pulmonar es compleja y se debe valorar al paciente globalmente, teniendo en cuenta múltiples factores. Por todo ello, se establecen unos criterios de derivación (definidos como aquellos que aconsejan remitir la información del paciente a un equipo de trasplante para iniciar su valoración), así como unos criterios de trasplante, que son aquellos que identifican el momento ideal en que el equipo de trasplante debe incluir al paciente en la lista de espera. De tal manera que, según estas recomendaciones, todos los pacientes

potencialmente candidatos a un trasplante pulmonar deben de ser remitidos a un centro trasplantador en el momento del diagnóstico de una EPID con patrón de NIU o NINE fibrosa (neumonía intersticial no específica), y una vez conocidos y estudiados en el centro trasplantador, se decidirá su inclusión en lista de espera acorde a los criterios de gravedad y/o progresión de la enfermedad (ver tabla 7) [21].

SELECCIÓN DE CANDIDATOS CON EPID A TRASPLANTE PULMONAR	
CRITERIOS DE DERIVACIÓN	<p>Signos histopatológicos o radiográficos de neumonitis intersticial usual (NIU) o neumonitis intersticial no específica (NINE) fibrosante, con independencia de la función pulmonar</p> <p>Función pulmonar anormal: capacidad vital forzada (CVF) < 80% del valor predicho o capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) < 40% del valor predicho</p> <p>Cualquier disnea o limitación funcional atribuible a la neumopatía</p> <p>Cualquier necesidad de oxigenoterapia, aun cuando sea tan solo durante el ejercicio</p> <p>En el caso de la enfermedad pulmonar intersticial inflamatoria (EPI), falta de mejora de la disnea, la necesidad de oxigenoterapia y/o la función pulmonar tras un ensayo del tratamiento médico que esté indicado clínicamente</p>
CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA	<p>Disminución de la CVF $\geq 10\%$ durante 6 meses de seguimiento (nota: una reducción del 5% se asocia a un peor pronóstico y puede justificar la inclusión en la lista de espera)</p> <p>Disminución de la DLCO $\geq 15\%$ durante 6 meses de seguimiento</p> <p>Desaturación hasta < 88% o distancia recorrida < 250m en la prueba de la marcha de 6 minutos o disminución > 50 metros en la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 minutos a lo largo de un periodo de 6 meses</p> <p>Hipertensión pulmonar en el cateterismo cardiaco derecho o la ecocardiografía bidimensional.</p> <p>Hospitalización a causa de un deterioro respiratorio, neumotórax o exacerbación aguda.</p>

Tabla 7. Indicaciones de derivación e inclusión en lista de espera en pacientes con neumonitis intersticial. - Weill D et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 –an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant. 2015; 34:1-15. [21].

Uso de la medicación antifibrótica pretrasplante

Durante los primeros años de uso de nintedanib y pirfenidona, por el temor de que su efecto antifibrótico conllevara complicaciones en el proceso de cicatrización tras el trasplante, así como por su potencial aumento del riesgo de sangrado, y debido a que el trasplante se efectúa tan pronto como se halla un donante compatible y no es posible hacer una interrupción programada del tratamiento, la mayoría de los centros trasplantadores retiraron los fármacos a los pacientes con FPI en el momento de inclusión en lista de espera. Sin embargo, se objetivó que tras la suspensión del fármaco

los pacientes podrían presentar una mayor velocidad en la progresión de la enfermedad, por lo que se empezaron a mantener los tratamientos hasta el momento del trasplante.

Aunque todavía no hay datos suficientes para emitir una recomendación firme en cuanto a la necesidad de continuidad o suspensión del tratamiento antifibrótico en el momento de la inclusión del paciente en lista de espera, ya hay algunas pequeñas series de casos de pacientes que llegaron al trasplante recibiendo tratamiento antifibrótico sin aumento de la morbi-mortalidad.

Delanote y cols. describieron por primera vez en 2016 una serie de 9 pacientes trasplantados de pulmón por FPI que recibían tratamiento antifibrótico hasta el momento del trasplante (7 de ellos con pirfenidona y 2 con nintedanib) y no presentaron complicaciones postoperatorias en cuanto a cicatrización de la herida quirúrgica, ni complicaciones graves de la vía aérea o complicaciones hemorrágicas [22].

Por otro lado, Leuschner y cols. describieron otra serie de 63 pacientes trasplantados debido a FPI, de los cuales 23 recibían tratamiento con pirfenidona y 7 con nintedanib, y el resto llegaron al trasplante sin tratamiento antifibrótico. Las complicaciones postrasplante en cuanto a cicatrización de la herida quirúrgica, hemorrágicas o de la vía aérea fueron similares en ambos grupos, así como la supervivencia durante el seguimiento realizado [23].

Recientemente, Balestro y cols. han descrito otra serie de 9 pacientes con FPI trasplantados de pulmón que recibieron tratamiento con nintedanib a dosis de 150 mg cada 12 horas y que, de igual modo, no tuvieron complicaciones hemorrágicas relevantes, problemas de dehiscencias ni problemas en las anastomosis bronquiales en los primeros 30 días posteriores al trasplante [24].

Por último, Lamberts y colaboradores describieron en 2018 un trabajo multicéntrico desarrollado en dos centros de trasplante europeos de gran volumen como son el de Hannover y Viena, y encontraron que la asociación de corticoides con nintedanib o pirfenidona no se asociaba con mayor riesgo de sangrado, problemas de dehiscencia de la pared torácica ni peor supervivencia [25]

Por lo tanto y, en resumen:

- La FPI es una enfermedad grave que dispone en la actualidad de dos tratamientos antifibróticos que tratan de evitar la progresión de la enfermedad, pero no la curan, por lo que en los pacientes que cumplan los criterios de selección y en ausencia de contradicciones, debe considerarse el trasplante pulmonar.
- Las evidencias actuales han demostrado que los pacientes con FPI que llegan al trasplante recibiendo tratamiento antifibrótico no tienen un aumento de la morbi-mortalidad.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar las complicaciones en el postoperatorio inmediato de pacientes con trasplante pulmonar por FPI que recibieron tratamiento antifibrótico hasta el trasplante respecto a los pacientes sin tratamiento antifibrótico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar las características basales previas al trasplante de los pacientes con FPI que recibieron antifibróticos respecto a los que no lo recibieron.
- Comparar la evolución de las pruebas de función respiratoria antes del trasplante de los pacientes con FPI que recibieron tratamiento antifibrótico respecto a los que no recibieron dicho tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

PACIENTES

Para la realización de este estudio se reclutaron retrospectivamente pacientes trasplantados por FPI en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla entre el 01/01/2015 y el 31/12/2019, y se dividieron entre aquellos que estaban recibiendo tratamiento antifibrótico en el momento del trasplante pulmonar (pirfenidona o nintedanib) y aquellos que llegaron al trasplante sin tratamiento antifibrótico.

Todos los datos de los pacientes y los procedimientos se han obtenido mediante una revisión de historias clínicas en la plataforma asistencial del Servicio Cántabro de Salud (Altamira).

VARIABLES

Las variables que se recogieron fueron las siguientes:

- Si recibían o no tratamiento antifibrótico.
- Sexo: hombre o mujer.
- Fecha de nacimiento, con el fin de obtener variables demográficas de edad al momento del diagnóstico, inclusión en lista de espera y trasplante.
- Fecha de diagnóstico de FPI, para poder calcular la edad en el momento del diagnóstico y el tiempo desde el diagnóstico hasta la remisión al centro trasplantador. Dado que en algunos casos no se conoce con exactitud la fecha del diagnóstico, la información se recogerá de la siguiente manera:
 - < 1 año desde el diagnóstico hasta el trasplante.
 - 1-3 años desde el diagnóstico hasta el trasplante.
 - 3-5 años desde el diagnóstico hasta el trasplante.
 - > 5 años desde el diagnóstico hasta el trasplante.
- Forma de diagnóstico de FPI: clínico – radiológica o histopatológica.
- Fecha de la primera visita al centro trasplantador, con el fin de conocer el tiempo que pasa desde el diagnóstico hasta que son valorados por dicho centro.
- Fecha del inicio de tratamiento antifibrótico en aquellos que lo recibieran, para saber la demora desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento; así como el tiempo que toman el fármaco hasta el trasplante. Debido a que no siempre es posible conocer la fecha exacta de del inicio del tratamiento, también se podrá recoger los datos de la siguiente manera:
 - < 6 meses de tratamiento antifibrótico antes del trasplante.
 - 6-12 meses de tratamiento antifibrótico antes del trasplante.
 - 12-24 meses de tratamiento antifibrótico antes del trasplante.
 - > 24 meses de tratamiento antifibrótico antes del trasplante.
- Tipo de tratamiento: pirfenidona, nintedanib o ambos.
- Dosis usada del fármaco antifibrótico.
- Toma de corticoides. Sí / No, y en caso afirmativo, la dosis en miligramos equivalentes de prednisona.
- Fecha de inclusión en la lista de espera para trasplante pulmonar; con ello podemos determinar el tiempo que pasa desde el diagnóstico y la remisión al

- centro trasplantador hasta la inclusión; y desde la inclusión en la lista de espera hasta el trasplante.
- Datos antropométricos de talla, peso e IMC lo más cercanos posible al trasplante, al ser posible incluso el mismo día del trasplante si se dispone de ello, con el fin de determinar en qué circunstancias llegan al trasplante.
 - Resultados de las pruebas de función respiratoria en los tres, seis, nueve y doce meses previos al trasplante, para poder comparar la evolución de los pacientes con y sin antifibrótico en cuanto a caída de función pulmonar desde su inclusión en la lista de espera. Los datos que se recogieron fueron los siguientes:
 - Capacidad vital forzada (CVF) expresada en mililitros y en porcentaje respecto al valor teórico predicho.
 - Volumen espiratorio máximo forzado en el primer segundo (FEV₁) expresado en mililitros y en porcentaje respecto al valor teórico predicho.
 - Cociente FEV₁ / CVF.
 - Difusión de monóxido de carbono (DLCO) expresado en porcentaje respecto al valor teórico predicho.
 - Distancia recorrida en el test de marcha de los seis minutos.
 - Desaturación en el test de marcha de seis minutos expresado en porcentaje.
 - “LAS score” (*lung allocation score*) en el momento de inclusión en lista de espera.
 - “GAP index” en el momento de inclusión en lista de espera: puntuación y estadio I, II o III según puntuación.
 - Variables relacionadas con las comorbilidades previas al trasplante con el fin de comparar las características de ambos grupos y poder analizar los posibles factores de confusión. Estas variables son las siguientes:
 - Hipertensión arterial sistémica (HTA): Sí / No
 - Diabetes mellitus: Sí / No
 - Hipercolesterolemia: Sí / No
 - Consumo acumulado de tabaco, en caso de que sean fumadores (paquetes / año).
 - Presencia de hipertensión pulmonar previa al trasplante, definida como una presión arterial pulmonar (PAP) ≥ 25 mmHg, medido por cateterismo cardíaco derecho.
 - Valores hemodinámicos pulmonares previos al trasplante:
 - PAP sistólica
 - PAP diastólica
 - PAP media
 - Enfermedad coronaria significativa, definida como lesiones coronarias mayores al 50%: (Sí / No).
 - Necesidad de revascularización percutánea (ACTP – Stent): (Sí / No).
 - Alteraciones de la densidad mineral ósea según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, expresada como:
 - Normal. T – score menor de -1 desviaciones estándar.
 - Osteopenia. T – score entre -1 y -2,5 desviaciones estándar.
 - Osteoporosis. T – score por debajo de -2,5 desviaciones estándar.

- Presencia de reflujo gastroesofágico (RGE), expresado de la siguiente manera:
 - Posible, cuando hay síntomas de RGE, pero no hay pruebas que los confirmen.
 - Probado, cuando hay pruebas que confirman la presencia de RGE.
 - Desconocido, cuando no se dispone información al respecto.
- Fecha del trasplante, con la que podemos valorar todas las variables temporales referidas en puntos anteriores.
- Tipo de trasplante: unipulmonar derecho o izquierdo, bipulmonar.
- Trasplante realizado en situación de alarma 0 (Sí / No).
- Tiempo de isquemia en el primer pulmón, y en el segundo se procede, expresados en minutos.
- Inducción en el trasplante pulmonar: (Sí / No).
- En caso de realizar inducción, determinar cuál se ha utilizado:
 - Basilixumab
 - Alemtuzumab
 - Timoglobulina
 - Daclizumab
- Uso de ECMO antes de la cirugía (Sí / No) y número de días en caso afirmativo.
- Uso de ECMO durante la cirugía (Sí / No).
- Uso de ECMO tras la cirugía (Sí / No) y número de días en caso afirmativo.
- Necesidad de transfusiones durante la cirugía (Sí/No) y número de bolsas de sangre en caso afirmativo.
- Necesidad de transfusiones tras la cirugía (Sí / No) y número de bolsas de sangre en caso afirmativo.
- Presencia de disfunción primaria del injerto (Sí / No) y su graduación (grados 0, 1, 2 o 3) a las 0, 24, 48 y 72 horas de acuerdo con los criterios establecidos por la ISHLT.
- Tratamiento inmunosupresor utilizado.
 - Anticalcineurínico: Tacrolimus / Ciclosporina
 - Antimetabolito: Micofenolato de Mofetilo / Azatioprina.
 - Corticoides (Sí / No).
- Rechazo agudo celular en la biopsia transbronquial antes del alta, y en caso afirmativo el grado de rechazo según la *Working Formulation* de la ISHLT.
- Fecha del alta después del trasplante, que permite calcular la estancia hospitalaria total.
- Fallecimiento (Sí / No). En caso de “Sí”, fecha y motivo.
- Fecha de seguimiento.

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se consideró un resultado negativo un incremento significativo en alguno de los dos grupos estudiados con respecto al otro en cualquiera de las siguientes complicaciones tras el trasplante:

- Dehiscencia de sutura de pared.
- Dehiscencia de la sutura bronquial.
- Hemotórax.
- Neumotórax
- Fuga aérea persistente.
- Reintubación orotraqueal.
- Tiempo de intubación orotraqueal.
- Tiempo de estancia en UCI
- Tiempo de estancia hospitalaria.
- Necesidad de transfusiones.
- Disfunción primaria del injerto.
- Reintervenciones quirúrgicas.
- Hernia pulmonar.
- Rechazos agudos celulares.
- Mortalidad.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics 20. Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media \pm desviación estándar en aquellas de distribución normal, y como mediana y rango intercuartílico en aquellas de distribución no normal. Las variables categóricas se expresaron en frecuencias y porcentajes.

Se usó la prueba de Smirnov-Kolmogorov para estudiar si las variables cuantitativas continuas tienen una distribución normal o no normal. Para el estudio de la asociación entre una variable cuantitativa de distribución normal y otra cualitativa se utilizó la prueba T-Student, y para el estudio entre variables cuantitativas de distribución no normal con una variable cualitativa se usó la prueba de la U de Mann Whitney. Para el estudio de asociación entre dos variables cualitativas se usó la prueba χ^2 . Para el estudio de supervivencia se usó la prueba de Log-Rango.

Se consideró una relación estadísticamente significativa un valor $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se incluyeron un total de 52 pacientes, de los cuales 33 llegaron al trasplante con tratamiento antifibrótico (63,5%) y 19 sin tratamiento (36,5%). Entre el total de pacientes incluidos, 47 fueron hombres (90,4%) y 5 fueron mujeres (9,6%), sin que haya diferencias entre ambos grupos ($p = 0,610$). (ver tabla 8)

La media de edad al diagnóstico de EPID fue de $56,70 \pm 6,57$ años, sin diferencias entre los pacientes con o sin tratamiento ($57,53 \pm 4,78$ vs $55,26 \pm 8,84$; $p = 0,232$).

En cuanto a la forma de diagnóstico, 20 pacientes del total (38,5%) fueron diagnosticados por criterios clínico – radiológicos y 32 mediante histología (61,5%); en el grupo de pacientes con antifibrótico la forma de diagnóstico fue 30,3% y 69,7% respectivamente, mientras que en el grupo sin tratamiento fue de 52,6% y 47,4% respectivamente ($p = 0,098$).

	TOTAL	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
N	52	33 (63,5%)	19 (36,5%)	
Género				
- Hombre	47 (90,4%)	30 (90,9%)	17 (89,5%)	0,610
- Mujer	5 (9,6%)	3 (9,1%)	2 (10,5%)	
Edad al diagnóstico de EPID (años)	$56,70 \pm 6,57$	$57,53 \pm 4,78$	$55,26 \pm 8,84$	0,232
Forma de diagnóstico				
- Clínico – radiológico	20 (38,5%)	10 (30,3%)	10 (52,6%)	0,098
- Histología	32 (61,5%)	23 (69,7%)	9 (47,4%)	

Tabla 8. Distribución de los pacientes según su género, edad de diagnóstico de EPID y forma de diagnóstico.

Se tomaron múltiples variables antes del trasplante que describen las características antropométricas y comorbilidades de base relevantes en el total y en ambos grupos. (ver tabla 9)

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin tratamiento antifibrótico en el peso ($76,23 \pm 11,22$ vs $70,61 \pm 11,49$ kgs; $p = 0,091$), talla ($169,94 \pm 8,18$ vs $166,60 \pm 5,55$ cms; $p = 0,121$) o IMC ($26,36 \pm 3,18$ vs $25,37 \pm 3,64$ kg/m²; $p = 0,310$)

Respecto a las comorbilidades previas al trasplante, un 19,2% del total padecía hipertensión arterial sistémica, un 11,5% diabetes mellitus y un 38,5% tenía hipercolesterolemia, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,265$; $0,380$ y $0,452$ respectivamente).

El 94,2% de los pacientes eran exfumadores, con un consumo medio total en paquetes-año de 30 (20 – 40), frente a un 5,8% de los pacientes que no había fumado nunca.

Un total de 5 pacientes (9,6%) padecían enfermedad coronaria significativa, de los cuales 4 habían precisado revascularización con stent.

Un 54% de los pacientes padecían alteraciones de la densidad mineral ósea (osteoporosis u osteopenia), sin diferencias entre los dos grupos ($p = 0,450$).

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de reflujo gastroesofágico ($p = 0,848$).

En cuanto a la hipertensión pulmonar, no hubo diferencias en la prevalencia entre los pacientes con antifibrótico y los pacientes trasplantados sin tratamiento (51,5% vs 33,3%; $p = 0,171$), aunque sí que se aprecian presiones pulmonares significativamente más altas en los pacientes con tratamiento que en los pacientes sin antifibrótico: presión de arteria pulmonar sistólica (PAPs) 40 (37 – 47,5) vs 38 (32-45) ($p = 0,054$); presión de arteria pulmonar diastólica (PAPd) 16,97 \pm 6,43 vs 12,53 \pm 4,09 ($p = 0,013$); y presión de arteria pulmonar media (PAPm) 26,36 \pm 9,00 vs 21,00 \pm 5,04 ($p = 0,028$) (ver figura 8).

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
Peso (Kg)	74,18 \pm 11,54	76,23 \pm 11,22	70,61 \pm 11,49	0,091
Talla (cm)	168,72 \pm 7,45	169,94 \pm 8,18	166,60 \pm 5,55	0,121
IMC (Kg/m²)	26 \pm 3,36	26,36 \pm 3,18	25,37 \pm 3,64	0,310
HTA sistémica	10 (19,2%)	5 (15,2%)	5 (26,3%)	0,265
Diabetes	6 (11,5%)	3 (9,1%)	3 (15,8%)	0,380
Hipercolesterolemia	20 (38,5%)	12 (36,4%)	8 (42,1%)	0,452
Tabaquismo	49 (94,2%)	32 (97%)	17 (89,5%)	0,299
Consumo acumulado (paquetes-año)	30 (20 – 40)	30 (20 – 40)	30 (13,5 - 47,5)	0,803
Enfermedad coronaria	5 (9,6%)	4 (12,1%)	1 (5,3%)	0,390
Enfermedad coronaria que precisa revascularización	4 (7,7%)	3 (9,1%)	1 (5,3%)	0,534
Alteraciones en la DMO				
- Normal	23 (46%)	13 (40,6%)	10 (55,6%)	0,450
- Osteopenia	21 (42%)	14 (43,8%)	7 (38,9%)	
- Osteoporosis	6 (12%)	5 (15,6%)	1 (5,6%)	

Reflujo gastroesofágico				
- Posible	6 (11,5%)	4 (12,1%)	2 (10,5%)	0,848
- Probado	13 (25%)	9 (27,3%)	4 (21,1%)	
- No	33 (63,5%)	20 (60,6%)	13 (68,4%)	
Hipertensión pulmonar (PAPm ≥ 25 mmHg)	23 (45,1%)	17 (51,5%)	6 (33,3%)	0,171
- PAP sistólica (mmHg)	40 (35,75 – 46)	40 (37 – 47,5)	38 (32-45)	0,054
- PAP diastólica (mmHg)	15,46 ± 6,09	16,97 ± 6,43	12,53 ± 4,09	0,013
- PAP media (mmHg)	24,54 ± 8,24	26,36 ± 9,00	21,00 ± 5,04	0,028

Tabla 9. Características antropométricas, factores de riesgo cardiovascular y patologías de base relevantes.

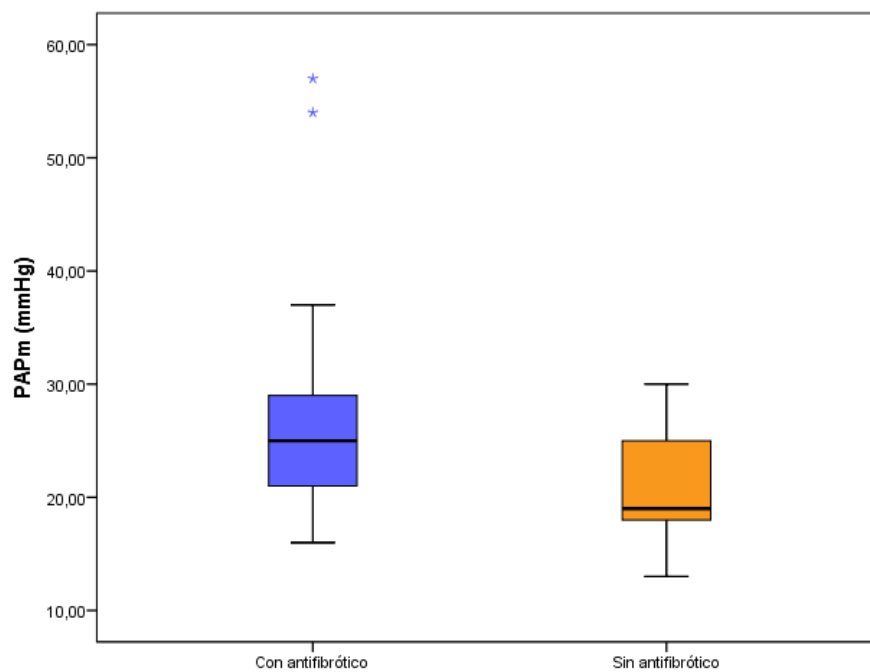


Figura 8. Los pacientes con antifibrótico tienen una presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor que los pacientes sin tratamiento: 26,36 \pm 9,00 vs 21,00 \pm 5,04 ($p = 0,028$)

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Otro parámetro que medimos en ambos grupos fue la evolución de los valores de las pruebas de función respiratoria en los 3, 6, 9 y 12 meses antes del trasplante. (ver tablas 10, 11, 12 y 13).

Los resultados muestran una tendencia a un descenso de la capacidad vital forzada (CVF), tanto en valor absoluto como en porcentaje sobre el valor teórico, a medida que pasa el tiempo y nos aproximamos al momento de trasplante, con cifras de $2371,79 \pm 626,50$ ml ($61,22 \pm 16,22\%$) a los 12 meses, frente a valores a 3 meses de $1932,73 \pm 686,30$ ml ($50,70 \pm 17,23\%$).

Aunque se aprecia una tendencia a un descenso de la CVF con el paso de los meses en los dos grupos (ver figuras 9 y 10), se aprecia que no hay diferencias significativas a los 9 meses ($p = 0,166$) ni a los 12 meses ($p = 0,108$) en el valor absoluto, y tampoco las hay a los 6 ($p = 0,162$), 9 ($p = 0,201$) ni a los 12 meses ($p = 0,057$) en el porcentaje sobre el valor teórico entre los dos grupos de estudio. Sin embargo, a los 6 meses del trasplante sí existen diferencias en el valor absoluto ($2323,70 \pm 644,38$ vs $1790 \pm 730,103$ ml; $p = 0,045$), y a los 3 meses, tanto para el valor absoluto ($2133,10 \pm 625,67$ vs $1545,33 \pm 647,89$ ml; $p = 0,006$), como para el porcentaje sobre el valor teórico ($55,10 \pm 15,86$ vs $42,18 \pm 17,04\%$; $p = 0,017$).

De igual forma se observa la misma tendencia en descenso para el VEF₁ con el paso del tiempo desde los 12 meses con valores de $1955,71 \pm 564,98$ ml/s ($63,91 \pm 18,71\%$) hasta los $1618,41 \pm 569,97$ ml/s ($52,92 \pm 17,28\%$) de los 3 meses. No se encontraron diferencias entre los dos grupos a los 12, 9 y 6 meses del trasplante, pero sí a los 3 meses, tanto para el valor absoluto ($1755,17 \pm 534,76$ vs $1354 \pm 558,75$ ml/s; $p = 0,025$), como para el porcentaje sobre el valor teórico ($56,97 \pm 15,62$ vs $45,10 \pm 18,15\%$; $p = 0,029$). (ver figuras 11 y 12).

Se observa el mismo descenso con el paso del tiempo para la prueba de la marcha de 6 minutos, con $458,16 \pm 82,99$ metros a 12 meses frente a los $366,06 \pm 110,50$ metros a 3 meses. La comparación entre ambos grupos nos muestra que no existen diferencias significativas a 9, 6 y 3 meses del trasplante. Sin embargo, a 12 meses del trasplante, los pacientes con antifibrótico consiguen valores estadísticamente más altos que los pacientes sin tratamiento ($p = 0,032$). (ver figura 13).

Sin embargo, no se evidenciaron cambios relevantes en la prueba de difusión de CO ($26,11 \pm 11,35\%$ a 12 meses vs $24,39 \pm 14,85\%$ a 3 meses) ni el porcentaje de desaturación de O₂ en la prueba de la marcha ($12,63 \pm 6,16$ a 12 meses vs $14,58 \pm 8,57$ a 3 meses).

Comparando los dos grupos en los resultados de la prueba de difusión de CO se aprecia una tendencia descendente de los pacientes con antifibrótico a 3 meses del trasplante, aunque sin significación estadística ($p = 0,814$). (ver figura 14).

3 MESES PRE - TRASPLANTE	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	p
CVF (ml)	1932,73 ± 686,30	2133,10 ± 625,67	1545,33 ± 647,89	0,006
CVF (%)	50,70 ± 17,23	55,10 ± 15,86	42,18 ± 17,04	0,017
VEF ₁ (ml/seg)	1618,41 ± 569,97	1755,17 ± 534,76	1354 ± 558,75	0,025
VEF ₁ (%)	52,92 ± 17,28	56,97 ± 15,62	45,10 ± 18,15	0,029
Cociente	82,59 ± 13,83	80,98 ± 15,98	85,70 ± 7,79	0,289
DLCO (%)	24,39 ± 14,85	15,86 ± 4,24	26,10 ± 13,60	0,719
KCO (%)	53,97 ± 20,95	49,90 ± 16,62	56,71 ± 26,97	0,302
Test marcha (metros)	366,06 ± 110,50	370,18 ± 91,99	358 ± 143	0,773
Test marcha (% desaturación)	14,58 ± 8,57	13,62 ± 7,99	16,25 ± 9,62	0,405

Tabla 80. Valores de las pruebas de función respiratoria tomados 3 meses antes del trasplante.

6 MESES PRE - TRASPLANTE	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	p
CVF (ml)	2190,28 ± 696,57	2323,70 ± 644,38	1790 ± 730,103	0,045
CVF (%)	56,55 ± 15,73	58,67 ± 15,14	50,15 ± 16,59	0,162
VEF ₁ (ml/seg)	1870,28 ± 571,27	1962,22 ± 509,23	1594,44 ± 686,20	0,095
VEF ₁ (%)	60,81 ± 16,96	63,20 ± 15,30	53,64 ± 20,49	0,146
Cociente	84,88 ± 5,76	84,85 ± 6,17	84,93 ± 4,69	0,973
DLCO (%)	26,54 ± 10,54	25,41 ± 10,13	32,56 ± 12,82	0,293
KCO (%)	53,74 ± 24,30	46,58 ± 15,27	89,5 ± 32,94	0,002
Test marcha (metros)	427,53 ± 80,89	443 ± 83,64	381,13 ± 88,74	0,060
Test marcha (% desaturación)	16,03 ± 6,93	15,82 ± 6,97	16,58 ± 7,23	0,796

Tabla 11. Valores de las pruebas de función respiratorio tomados 6 meses antes del trasplante.

9 MESES PRE - TRASPLANTE	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
CVF (ml)	2236,67 ± 648,90	2317,78 ± 661,01	1750,00 ± 286,88	0,166
CVF (%)	59,00 ± 15,55	60,80 ± 15,90	48,2 ± 8,00	0,201
VEF ₁ (ml/seg)	1913,81 ± 548,26	1988,89 ± 551,073	1463,33 ± 263,50	0,127
VEF ₁ (%)	63,61 ± 16,33	65,62 ± 16,45	51,56 ± 10,56	0,174
Cociente	82,38 ± 14,76	82,20 ± 15,99	83,42 ± 4,62	0,899
DLCO (%)	23,56 ± 11,72	23,93 ± 13,25	22,43 ± 7,06	0,858
KCO (%)	48 (36,35 – 60,50)	47,5 (33,27 – 56)	62 (38 – 62)	0,287
Test marcha (metros)	418,32 ± 116,23	414,67 ± 130,58	426,14 ± 86,11	0,835
Test marcha (% desaturación)	13,57 ± 7,29	12,97 ± 7,71	14,76 ± 6,77	0,608

Tabla 12. Valores de las pruebas de función respiratorio tomados 9 meses antes del trasplante.

12 MESES PRE - TRASPLANTE	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
CVF (ml)	2371,79 ± 626,50	2492,5 ± 632,32	2070,00 ± 531,95	0,108
CVF (%)	61,22 ± 16,22	65,04 ± 16,04	52,72 ± 13,85	0,057
VEF ₁ (ml/seg)	1955,71 ± 564,98	2090,00 ± 545,92	1622,5 ± 494,59	0,046
VEF ₁ (%)	63,91 ± 18,71	69,19 ± 17,55	52,17 ± 16,38	0,020
Cociente	82,50 ± 9,56	83,88 ± 6,90	79,44 ± 13,83	0,255
DLCO (%)	26,11 ± 11,35	25,77 ± 11,03	27,20 ± 13,62	0,814
KCO (%)	55,38 ± 17,81	55,44 ± 19,60	55,20 ± 12,71	0,979
Test marcha (metros)	458,16 ± 82,99	477,84 ± 68,21	395,83 ± 100,85	0,032
Test marcha (% desaturación)	12,63 ± 6,16	12,99 ± 6,42	11,55 ± 5,68	0,630

Tabla 13. Valores de las pruebas de función respiratorio tomados 12 meses antes del trasplante.

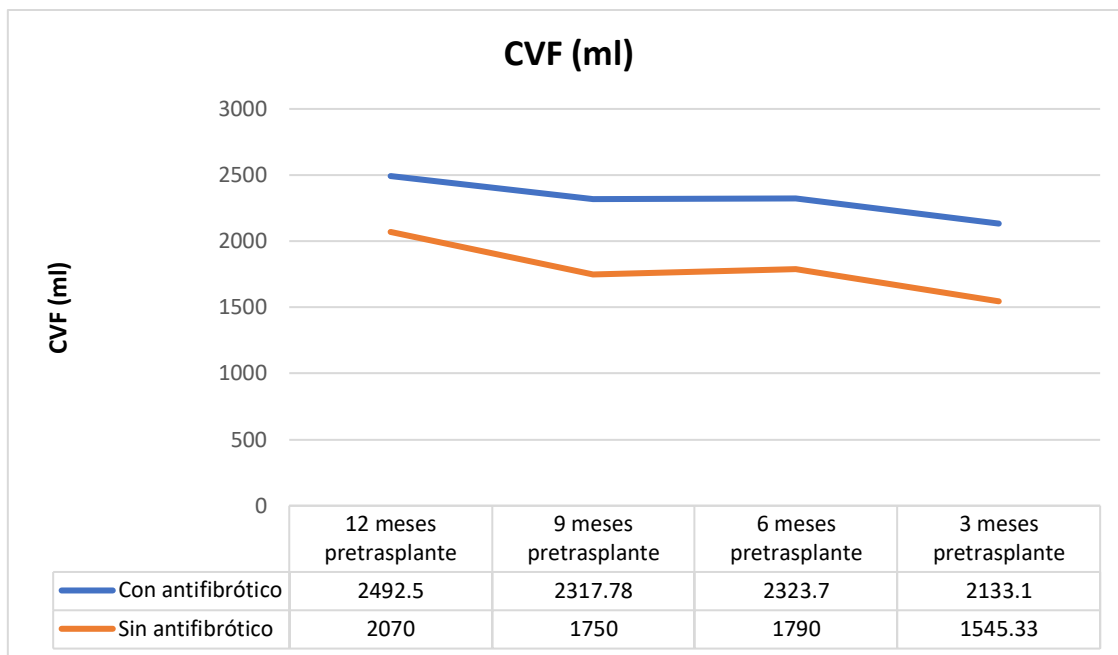


Figura 9. Evolución del valor absoluto de la CVF en los subgrupos del estudio.
A 6 y 3 meses del trasplante, los pacientes con antifibrótico tienen valores significativamente más altos que los pacientes sin tratamiento ($p = 0,045$ y $p = 0,006$ respectivamente).

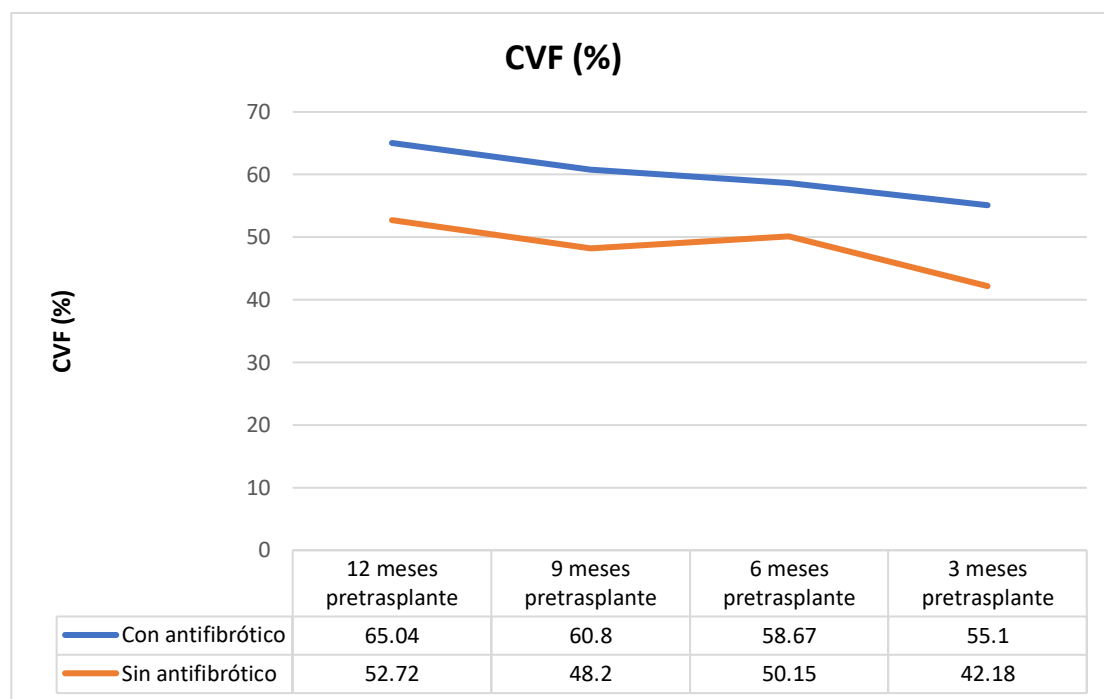


Figura 100. Evolución del porcentaje sobre el valor teórico de la CVF en los subgrupos del estudio.
A 3 meses del trasplante se muestra un valor significativamente más alto en los pacientes con antifibrótico que en los pacientes sin tratamiento ($p = 0,017$).

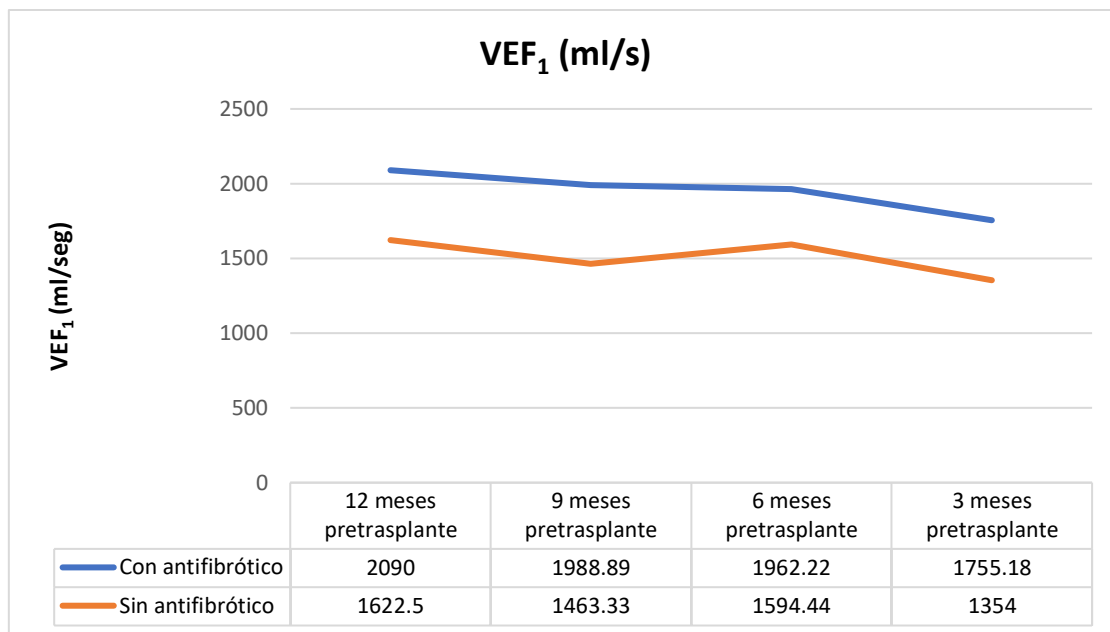


Figura 11. Evolución del valor absoluto de la VEF₁ en los subgrupos del estudio. A 3 meses del trasplante, los pacientes con antifibrótico tienen valores significativamente más altos que los pacientes sin tratamiento ($p = 0,025$)

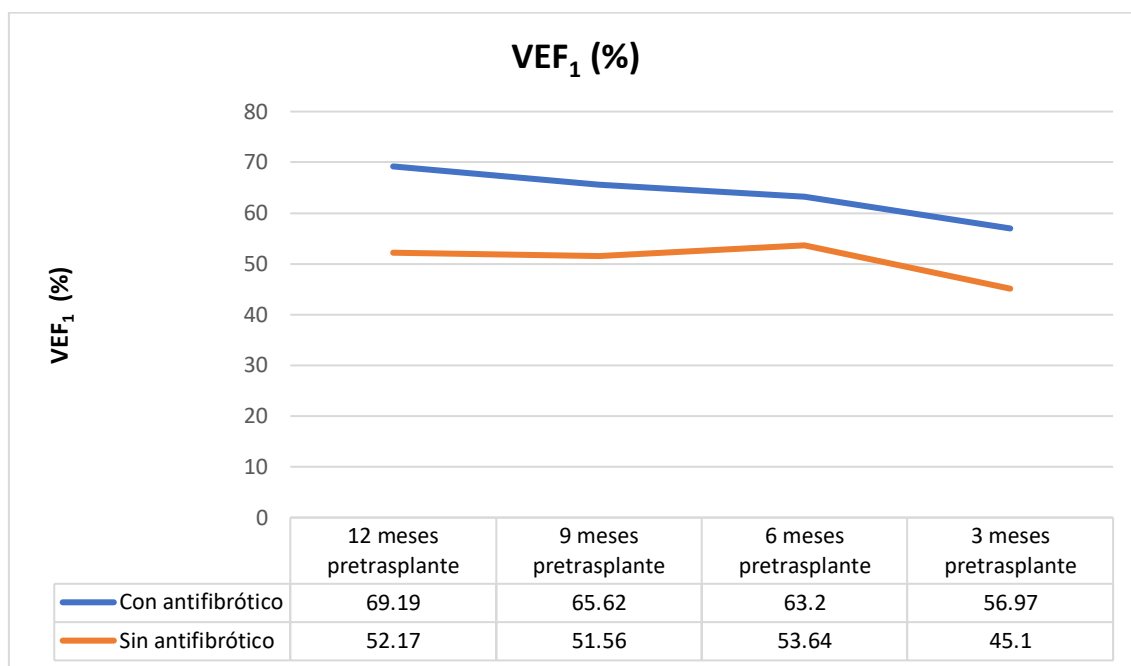


Figura 111. Evolución del porcentaje sobre el valor teórico de la VEF₁ en los subgrupos del estudio. A 3 meses del trasplante, los pacientes con antifibrótico tienen porcentajes significativamente más altos que los pacientes sin tratamiento ($p = 0,029$)

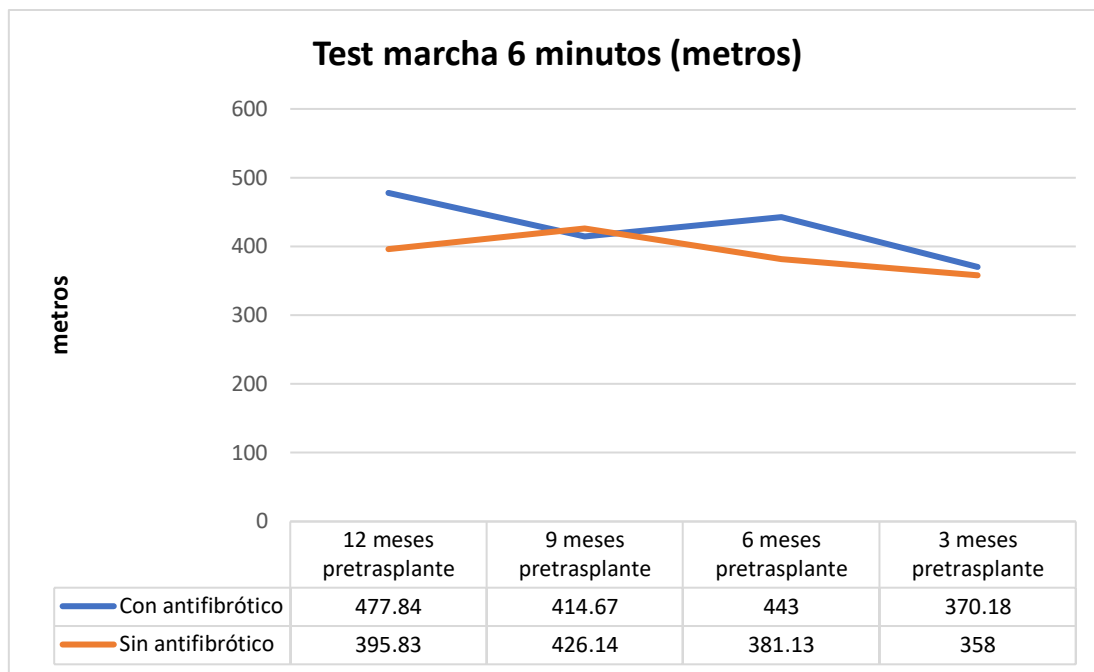


Figura 13. Evolución de los resultados de la prueba de marcha de 6 minutos en los subgrupos del estudio. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas a 9, 6 y 3 meses del trasplante. Lo pacientes con antifibrótico recorrieron más metros que los pacientes sin tratamiento a 12 meses del trasplante ($p = 0,032$).

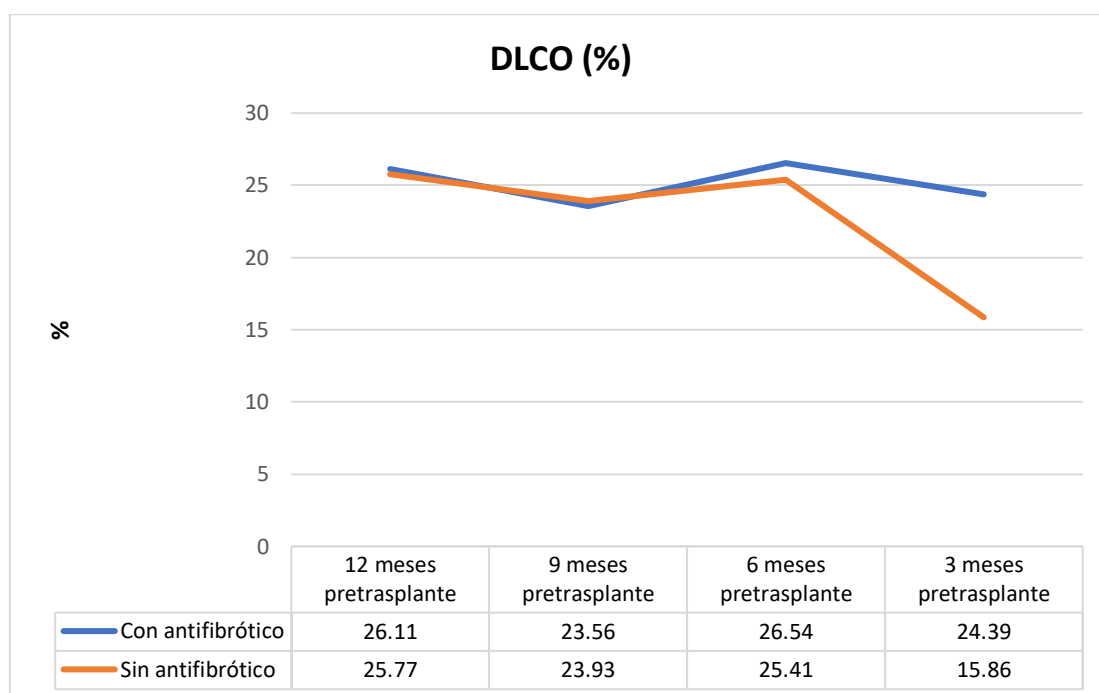


Figura 14. Evolución de los valores de DLCO para ambos subgrupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

GAP ÍNDEX

El GAP índice fue empleado como herramienta pronóstica en todos los pacientes, teniendo en cuenta su género, edad y valores de las pruebas de función respiratoria. Un 7,8% pertenecían al grupo 1 (0 – 3 puntos, afectación leve), un 52,9% al grupo 2 (4 – 5 puntos, afectación moderada) y un 39,2% al grupo 3 (6 – 8 puntos, afectación grave). (ver tabla 14). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,851$). (ver figura 15).

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	p
GRUPO 1 (0 – 3 puntos)	4 (7,8%)	3 (9,4%)	1 (5,3%)	0,851
GRUPO 2 (4 – 5 puntos)	27 (52,9%)	17 (53,1%)	10 (52,6%)	
GRUPO 3 (6 – 8 puntos)	20 (39,2%)	12 (37,5%)	8 (42,1%)	

Tabla 14. GAP índice

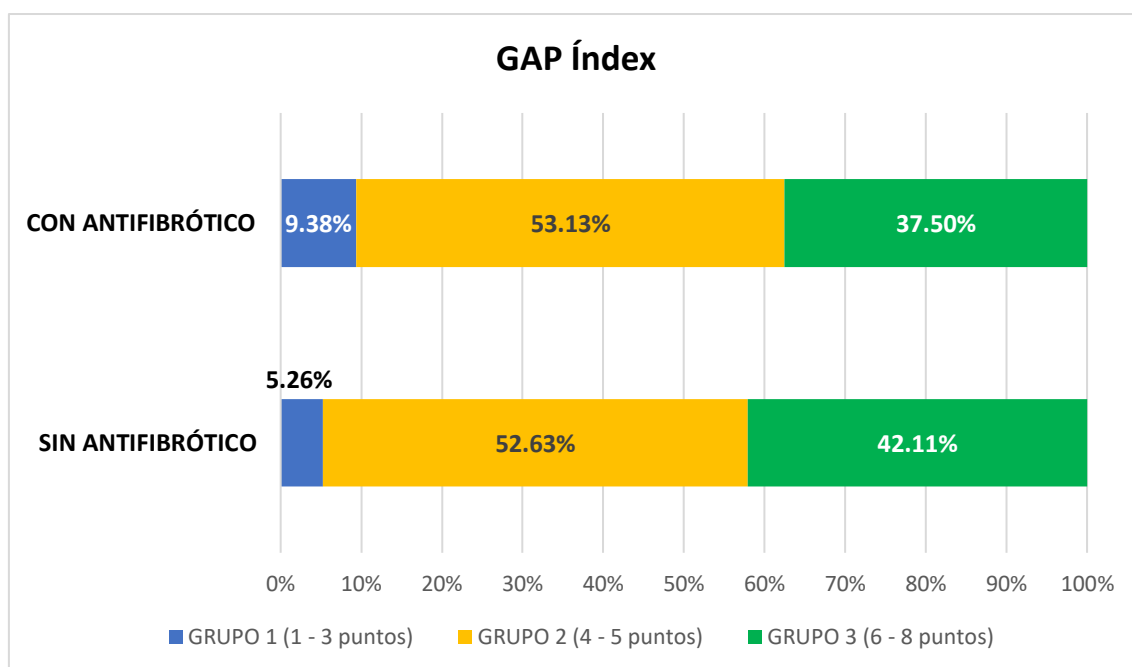


Figura 15. Distribución de los pacientes con y sin antifibrótico en categorías según su GAP índice. No hubo diferencias ($p = 0,851$)

TEMPORALIDAD DE LAS INTERVENCIONES

Primera visita al centro trasplantador

La mediana de tiempo desde el diagnóstico de EPID hasta la primera visita al centro trasplantador en toda la serie fue de 479 (198,75 – 1445,25) días, siendo en los pacientes con antifibrótico 342 (140,5 – 1582) días y en los pacientes sin tratamiento de 503 (390 – 1299) días, sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,206$). (ver tabla 15)

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	p
DÍAS	479 (198,75 – 1445,25)	342 (140,5 – 1582)	503 (390 – 1299)	0,206

Tabla 15. Mediana de tiempo (días) desde el diagnóstico de EPID hasta la primera visita al centro trasplantador.

Tomando categorías a partir de esta variable, observamos que un 40,4% tardaron menos de 1 año en visitar al centro trasplantador, un 30,8% entre 1 y 3 años, un 11,5% entre 3 y 5 años y un 17,3% de los pacientes tardaron más de 5 años. (ver figura 16)

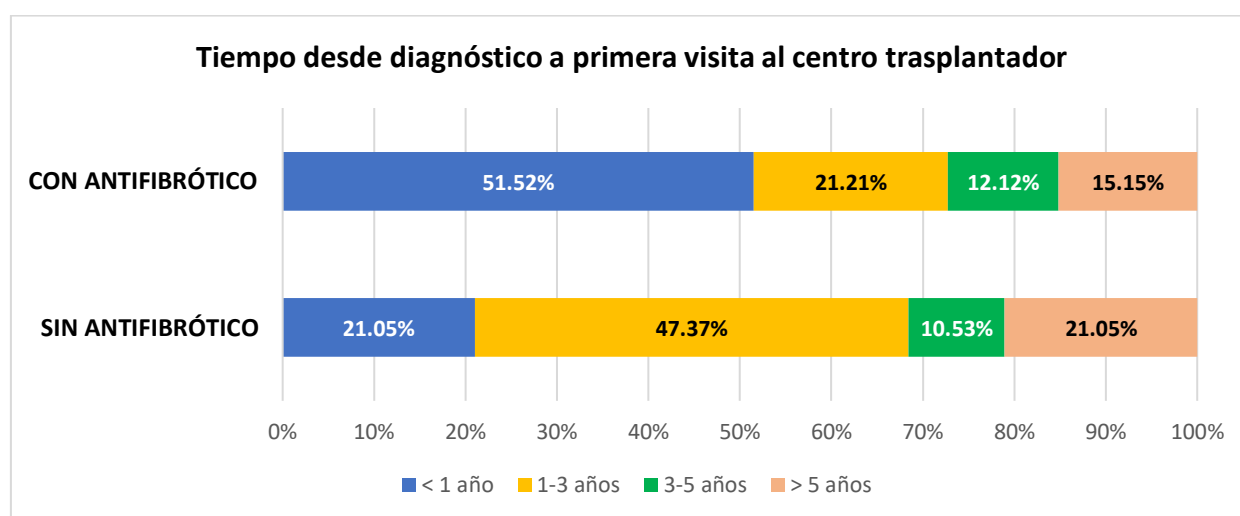


Figura 16. Distribución de pacientes con y sin tratamiento antifibrótico en las categorías creadas en función del tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de EPID hasta la primera visita al centro trasplantador. No se hallaron diferencias significativas ($p = 0,126$)

Inclusión en lista de espera

La edad media con la que los pacientes fueron incluidos en la lista de espera fue de $60,38 \pm 6,59$ años. En cuanto a los grupos, en los pacientes con antifibrótico fue de $61,25 \pm 4,16$, y en los pacientes sin tratamiento de $58,84 \pm 9,40$, sin que se obtuvieran diferencias estadísticas ($p = 0,207$). (ver figura 17)

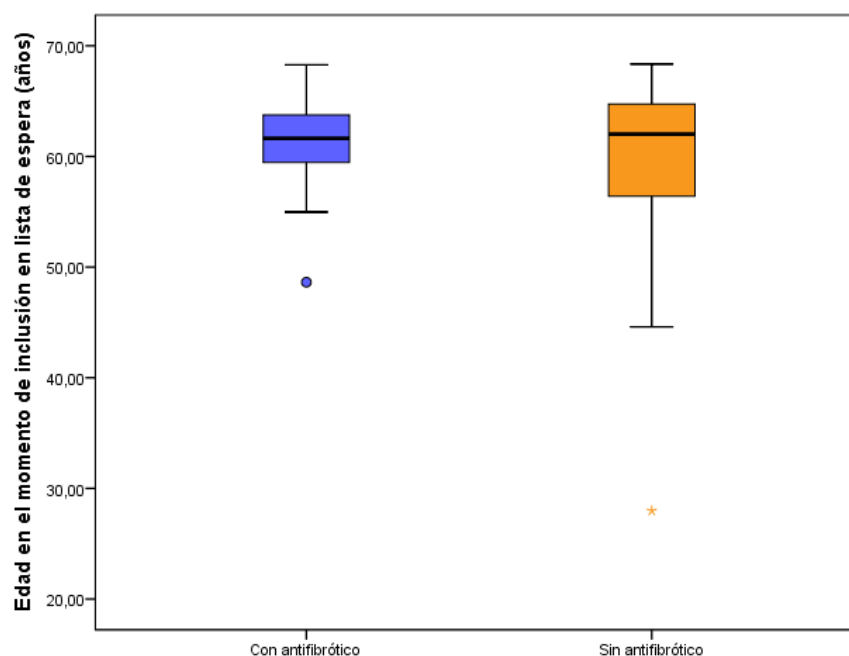


Figura 17. No hay diferencias en la edad en el momento de inclusión en lista de espera para trasplante pulmonar entre los pacientes con antifibrótico y el grupo sin tratamiento ($61,25 \pm 4,16$ vs $58,84 \pm 9,40$ años; $p = 0,207$)

Desde la primera visita al centro trasplantador hasta la inclusión en la lista de espera pasaron una mediana de 300,5 (118,25 – 613,25) días, sin diferencias entre pacientes con antifibrótico [377 (133,5 – 713) días] y el grupo sin tratamiento [203 (62 – 546) días] ($p = 0,224$). (ver tabla 16)

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
DÍAS	300,5 (118,25 – 613,25)	377 (133,5 – 713)	203 (62 – 546)	0,224

Tabla 16. Mediana de tiempo (días) desde la primera visita al centro trasplantador hasta la inclusión en lista de espera. No hay diferencias entre los dos subgrupos ($p = 0,224$)

Se calculó el LAS score en el momento de inclusión en la lista de espera, obteniéndose una mediana de 36,29 (34,96 – 38,71) puntos. La mediana para el grupo de pacientes con antifibrótico fue de 35,87 (35,00 – 37,78), mientras que para los pacientes sin tratamiento fue 37,36 (34,23 - 40,44) ($p = 0,413$). (ver tabla 17)

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	p
LAS score	36,29 (34,96 – 38,71)	35,87 (35,00 – 37,78)	37,36 (34,23 - 40,44)	0,413

Tabla 17. LAS score en el momento de la inclusión en la lista de espera

Trasplante

La mediana de tiempo desde la primera visita en el centro trasplantador hasta el trasplante fue de 462 (213,5 – 812,75) días. En el grupo de los pacientes con antifibrótico este tiempo fue de 443 (216 – 879) días, mientras que en el de los pacientes sin tratamiento fue de 549 (181 – 813) días, sin que se hallaran diferencias significativas entre estos dos grupos ($p = 0,768$).

En cuanto al tiempo desde la inclusión en lista de espera hasta el trasplante, la mediana fue de 88,5 (28,25 – 205,50) días, siendo de 89 (19,5 – 142) días para el grupo de pacientes con antifibrótico y 88 (39 – 407) días en aquellos sin tratamiento, sin diferencias significativas ($p = 0,357$). (ver tabla 18)

TIEMPO A TRASPLANTE	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	p
Desde 1ª visita al centro trasplantador (días)	462 (213,5 – 812,75)	443 (216 – 879)	549 (181 – 813)	0,768
Desde inclusión en lista de espera (días)	88,5 (28,25 – 205,50)	89 (19,5 – 142)	88 (39 – 407)	0,357

Tabla 18. Tiempo desde la primera visita al centro trasplantador y desde la inclusión en lista de espera al trasplante. No hubo diferencias entre los dos grupos.

TRATAMIENTO ANTES DEL TRASPLANTE

Los pacientes con tratamiento antifibrótico tardaron una mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento de 396 (70,25 – 1369) días.

Del total de pacientes tratados, 24 pacientes (72,7%) recibieron Pirfenidona; 8 (24,3%) tomaron Nintedanib; y 1 paciente (3%) una combinación de ambos (Pirfenidona + Nintedanib). Además, dentro de cada grupo se han clasificado en función de la dosis de antifibrótico, de tal manera que de los 24 pacientes con Pirfenidona, todos recibieron la dosis de 801 mg / 8 horas; y de los 8 con Nintedanib, 7 tomaron la pauta de 150 mg / 12 horas, y 1 caso la de 100 mg / 12 horas. El único paciente que estuvo con tratamiento combinado fue en una pauta de Pirfenidona 801 mg / 8 horas + Nintedanib 150 mg / 12 horas. (ver figura 18).

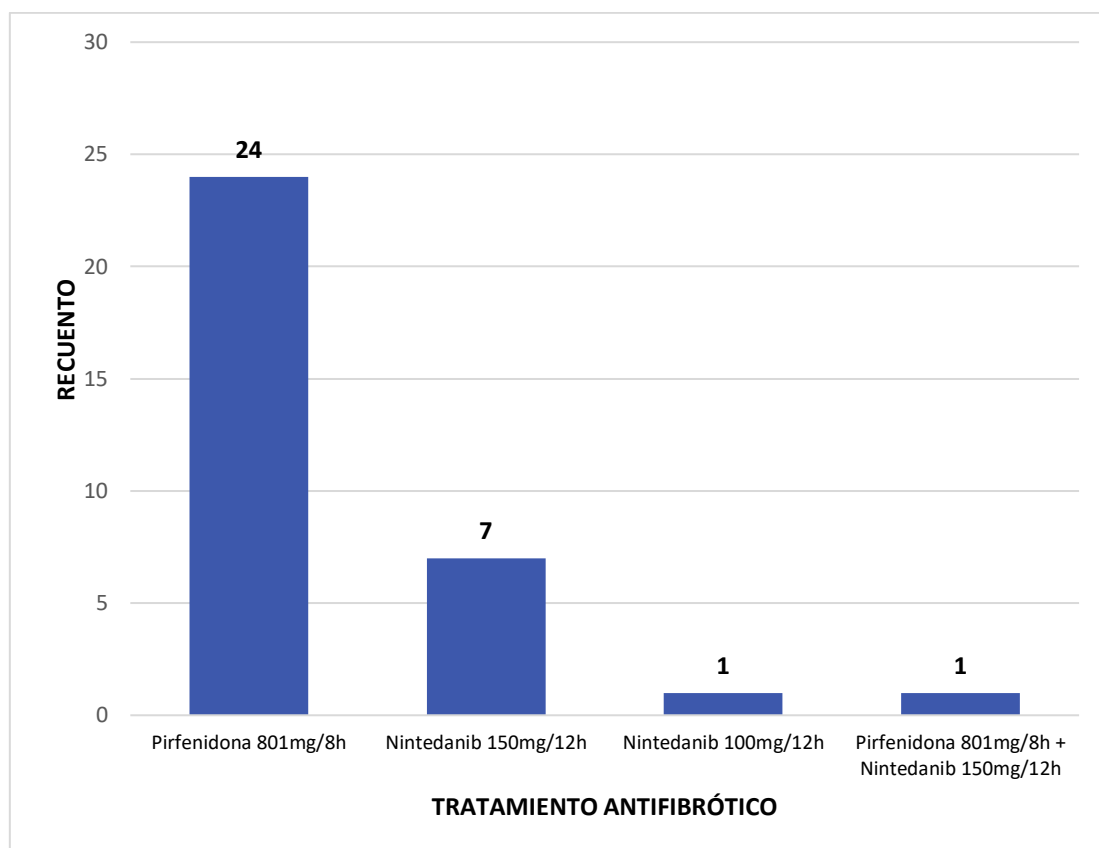


Figura 18. Distribución de los pacientes con antifibrótico en función del fármaco y la dosis recibida.

Los pacientes con tratamiento antifibrótico hasta el momento del trasplante lo recibieron una mediana de 656 (320,75 – 983,5) días. Esta variable fue categorizada, mostrando la distribución que se recoge en la figura 19.

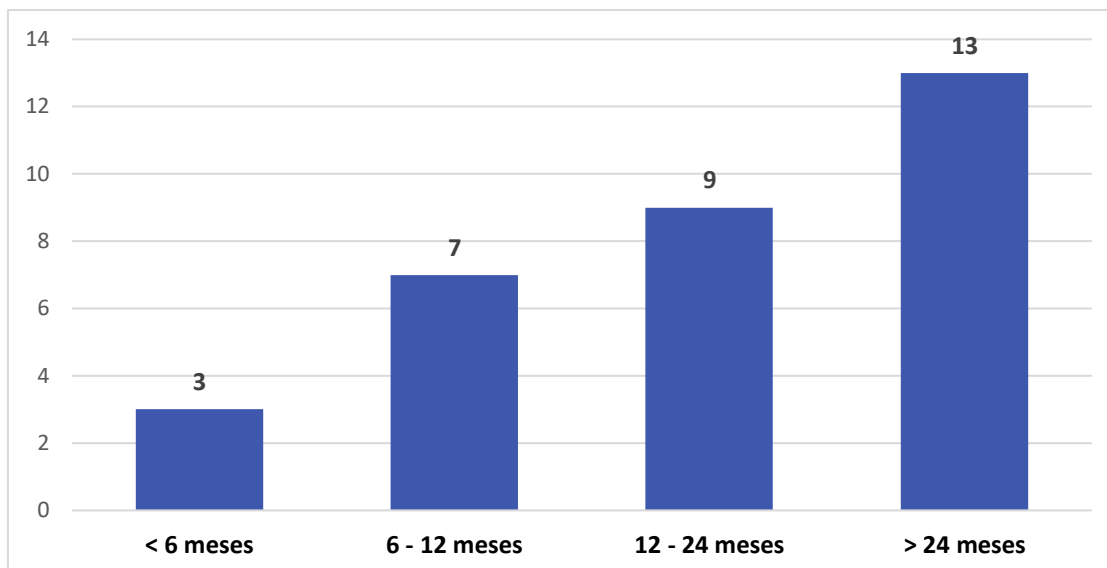


Figura 19. Tiempo con tratamiento antifibrótico hasta el momento del trasplante

Un total de 24 pacientes (46,2%) de toda la serie había recibido tratamiento con corticoides antes del trasplante, siendo más frecuente entre los pacientes sin terapia antifibrótica (68,4%) con respecto a los que recibieron tratamiento antifibrótico (33,3%) ($p = 0,015$). (ver figura 20)

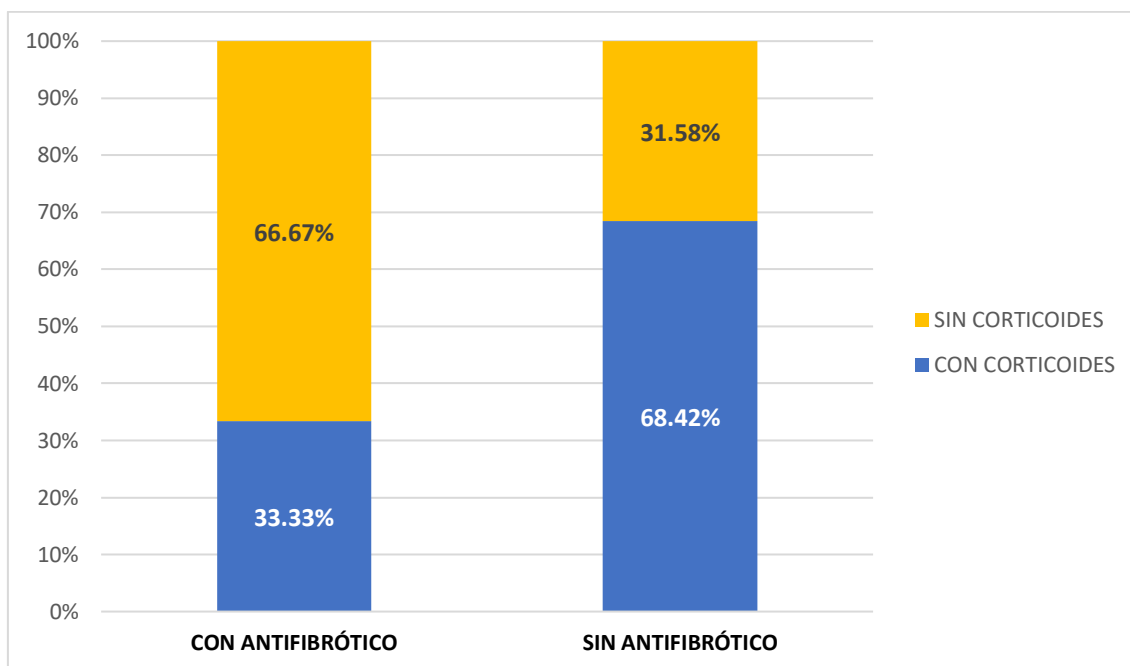


Figura 20. Proporción de pacientes que tomaron corticoides sistémicos en ambos grupos. Los pacientes sin tratamiento antifibrótico tomaron más corticoides antes del trasplante que los pacientes del grupo sin tratamiento, con significación estadística ($p = 0,015$).

TRASPLANTE

La edad media del trasplante fue de $60,75 \pm 6,56$ años; en los pacientes con tratamiento antifibrótico fue de $61,54 \pm 4,08$ años y en los pacientes sin tratamiento de $59,36 \pm 9,44$ años ($p = 0,254$).

En cuanto al tipo de trasplante, 23 pacientes (44,2%) recibieron un trasplante unipulmonar izquierdo; 7 (13,5%) fue unipulmonar derecho, y 22 pacientes (42,3%) recibieron un trasplante bipulmonar, sin diferencias entre ambos grupos ($p = 0,879$). (ver tabla 19)

El tiempo de isquemia del primer pulmón fue de $288,5 \pm 107,7$ minutos, sin diferencias entre pacientes con o sin antifibrótico ($p = 0,747$). En los pacientes que recibieron trasplante bipulmonar, el tiempo de isquemia del segundo pulmón fue de $380,58 \pm 83,8$ minutos, sin que tampoco se apreciaran diferencias entre los dos grupos ($p = 0,689$).

Dos pacientes (3,8%) fueron intervenidos en situación de Alarma 0; uno de cada grupo ($p = 0,602$).

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
Edad del trasplante (años)	$60,75 \pm 6,56$	$61,54 \pm 4,08$	$59,36 \pm 9,44$	0,254
Tipo de trasplante				
- Unipulmonar izquierdo	23 (44,2%)	14 (42,4%)	9 (47,4%)	0,879
- Unipulmonar derecho	7 (13,5%)	5 (15,2%)	2 (10,5%)	
- Bipulmonar	22 (42,3)	14 (42,4%)	8 (42,1%)	
Tiempo de isquemia del primer pulmón	$288,5 \pm 107,7$	$292,21 \pm 119,43$	$282,05 \pm 86,24$	0,747
Tiempo de isquemia del segundo pulmón	$380,59 \pm 83,8$	$375,00 \pm 95,11$	$390,38 \pm 64,01$	0,689
Alarma 0	2 (3,8%)	1 (3%)	1 (5,3%)	0,602

Tabla 19. Características del trasplante.

Un total de 44 pacientes (84,6%) recibieron tratamiento inmunosupresor de inducción con basiliximab (90,9% de los pacientes con antifibrótico vs 73,7% de los pacientes sin tratamiento; $p = 0,106$). (ver tabla 20)

Respecto al uso de ECMO, se recogieron datos del uso antes, durante y después del trasplante. Todo el uso recayó sobre los pacientes con antifibrótico, necesitando la ECMO un paciente (1,9%) antes del trasplante, siete pacientes (13,5%) durante el trasplante, y 3 pacientes (5,8%) después del trasplante. Se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a su uso durante el trasplante ($p = 0,032$).

8 pacientes del total (15,4%) necesitaron transfusiones durante la cirugía, con una mediana de 1,5 (1 – 8,25) concentrados de hematíes. Tras la cirugía, 8 pacientes (15,4%) necesitaron transfusión de hematíes, con una mediana de 2 (1 – 3,75) concentrados. En la comparación entre los dos grupos no se hallaron diferencias significativas.

La mediana del tiempo de intubación fue de 24 (24 – 48) horas, sin diferencias entre pacientes tratados [24 (24 – 54) horas] y pacientes sin tratamiento [25 horas (14 – 48) horas] ($p = 0,347$)

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
Inducción con basiliximab	44 (84,6%)	30 (90,9%)	14 (73,7%)	0,106
ECMO pre – trasplante	1 (1,9%)	1 (3%)	0 (0%)	0,635
ECMO durante el trasplante	7 (13,5%)	7 (21,2%)	0 (0%)	0,032
ECMO post – trasplante	3 (5,8%)	3 (9,1%)	0 (0%)	0,247
Trasfusión durante la cirugía	8 (15,4%)	6 (18,2%)	2 (10,5%)	0,378
Número de concentrados durante la cirugía	1,5 (1 – 8,25)	3,5 (1 – 10)	1,5 (1 – 1,5)	0,643
Trasfusiones tras la cirugía	8 (15,4%)	3 (9,1%)	5 (26,3%)	0,106
Número de concentrados tras la cirugía	2 (1 – 3,75)	9 (9 – 9)	2 (1 – 2)	0,333
Tiempo de intubación (horas)	24 (24 – 48)	24 (24 – 54)	25 (14 – 48)	0,347

Tabla 20. Características del trasplante.

La tabla 21 recoge la información sobre el grado de disfunción primaria del injerto (DPI) en las primeras horas después del trasplante (0, 24, 48 y 72 horas). 17 pacientes (32,7%) tuvieron DPI, sin diferencias significativas entre los dos grupos ($p = 0,147$).

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
DPI	17 (32,7%)	13 (39,4%)	4 (21,1%)	0,147
DPI 0 horas				
- Grado 0 (no DPI)	40 (80%)	24 (77,4%)	16 (84,2%)	0,136
- Grado 1	1 (2%)	0 (0%)	1 (5,3%)	
- Grado 2	1 (2%)	0 (0%)	1 (5,3%)	
- Grado 3	8 (16%)	7 (22,6%)	1 (5,3%)	
DPI 24 horas				
- Grado 0 (no DPI)	39 (78%)	22 (71%)	17 (89,5%)	0,381
- Grado 1	3 (6%)	3 (9,7%)	0 (0%)	
- Grado 2	3 (6%)	2 (6,5%)	1 (5,3%)	
- Grado 3	5 (10%)	4 (12,9%)	1 (5,3%)	

DPI 48 horas				
- Grado 0 (no DPI)	38 (76%)	21 (67,7%)	17 (89,5%)	0,315
- Grado 1	5 (10%)	4 (12,9%)	1 (5,3%)	
- Grado 2	4 (8%)	3 (9,7%)	1 (5,3%)	
- Grado 3	3 (6%)	3 (9,7%)	0 (0%)	
DPI 72 horas				
- Grado 0 (no DPI)	41 (82%)	23 (74,2%)	18 (94,7%)	0,230
- Grado 1	3 (6%)	2 (6,5%)	1 (5,3%)	
- Grado 2	3 (6%)	3 (9,7%)	0 (0%)	
- Grado 3	3 (6%)	3 (9,7%)	0 (0%)	

Tabla 21. Disfunción primaria del injerto tras el trasplante. No hubo diferencias entre los pacientes con antifibrótico y pacientes sin tratamiento en frecuencia de aparición de ningún grado de DPI.

Todos los pacientes recibieron la misma medicación inmunosupresora después del trasplante, con tacrolimus, micofenolato de mofetilo y corticoides. (ver tabla 22)

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
Anticalcineurínico				
- Tacrolimus	52 (100%)	33 (100%)	19 (100%)	1
- Ciclosporina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Antimetabolito				
- Micofenolato de mofetilo	52 (100%)	33 (100%)	19 (100%)	1
- Azatioprina	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Corticoides	52 (100%)	33 (100%)	19 (100%)	1

Tabla 92. Tratamiento inmunosupresor después del trasplante.

COMPLICACIONES TRAS EL TRASPLANTE

Fue necesario reintubar a 4 pacientes (8%), de los que 3 pertenecían al grupo de pacientes con tratamiento antifibrótico, y 1 de los pacientes sin tratamiento ($p = 0,507$).

Hubo que reintervenir a 5 pacientes del total (9,6% de toda la serie), todos ellos en el grupo de los pacientes con antifibróticos. No fue necesario reintervenir a ninguno de los pacientes sin tratamiento, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,091$). La mediana de tiempo desde la primera intervención hasta la segunda fue de 21 (3 – 57,5) días. (ver tabla 23)

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
Re – intubación tras trasplante	4 (8%)	3 (9,7%)	1 (5,3%)	0,507
Re – intervención	5 (9,6%)	5 (15,2%)	0 (0%)	0,091

Tiempo desde primera intervención a re – intervención (días)	21 (3 – 57,5)	21 (3 – 57,5)	-	-
---	---------------	---------------	---	---

Tabla 23. *Complicaciones después del trasplante. No hubo diferencias entre ambos grupos en la frecuencia con la que necesitaron reintervención o reintubación.*

La dehiscencia de pared torácica apareció en tres pacientes (5,8%); dos de estos pacientes eran en el grupo de terapia antifibrótica y uno en el grupo sin tratamiento ($p = 0,701$). La mediana de tiempo que transcurrió desde la intervención hasta la dehiscencia fue de 26 (10 – 26) días. No hubo diferencias estadísticas en la frecuencia de esta complicación entre los dos grupos. (ver tabla 24)

La dehiscencia de sutura bronquial fue una complicación que no apareció en ningún paciente.

Hubo tres casos de hemotórax (5,8%), perteneciendo los tres al grupo de pacientes tratados con antifibróticos. La mediana de tiempo desde el trasplante hasta el diagnóstico de hemotórax fue de 6 (1 – 6) días.

Otra complicación que apareció en tres pacientes (5,8%) fue la hernia pulmonar; dos de ellos en los pacientes tratados y uno de ellos en el grupo sin tratamiento ($p = 0,667$), con una mediana de tiempo desde el trasplante hasta esta complicación de 26 (1 – 26) días.

El neumotórax apareció en 6 pacientes (11,5%); 4 de ellos eran pacientes con tratamiento, y 2 eran del grupo sin tratamiento ($p = 0,620$), con un tiempo desde la intervención hasta el diagnóstico de 22 (12-38) días entre los pacientes tratados y 34 (28-34) días en los no tratados ($p = 0,533$).

En cinco pacientes apareció fuga aérea persistente (9,6%). Dos de ellos del grupo de terapia antifibrótica y tres de ellos del grupo sin tratamiento ($p = 0,251$).

COMPLICACIONES TRAS EL TRASPLANTE	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
Dehiscencia de pared torácica	3 (5,8%)	2 (6,1%)	1 (5,3%)	0,701
Tiempo desde trasplante hasta diagnóstico de dehiscencia (días)	26 (10-26)	18 (10 – 18)	50	1
Dehiscencia de sutura bronquial	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Hemotórax	3 (5,8%)	3 (9,1%)	0 (0%)	0,247
Tiempo desde trasplante hasta diagnóstico de hemotórax (días)	6 (1 – 6)	6 (1 – 6)	-	-

Hernia pulmonar	3 (5,8%)	2 (6,1%)	1 (5,3%)	0,701
Tiempo desde trasplante hasta diagnóstico de hernia pulmonar (días)	26 (1 – 26)	51 (25 – 51)	1	0,667
Fuga aérea	5 (9,6%)	2 (6,1%)	3 (15,8%)	0,251
Neumotórax	6 (11,5%)	4 (12,1%)	2 (10,5%)	0,620
Tiempo desde trasplante hasta diagnóstico de neumotórax (días)	27 (16 – 40,5)	22 (12 – 38)	34 (28 – 34)	0,533

Tabla 24. Complicaciones tras el trasplante.

Del total de pacientes, en 15 apareció rechazo agudo (30,6%). La distribución fue de ocho en el grupo de tratamiento (26,7%) y siete en el grupo sin tratamiento (36,8%) ($p = 0,329$). El grado de rechazo se categorizó desde A0 (sin rechazo) hasta A4 (rechazo grave); la frecuencia de cada grado de rechazo y la distribución de los grupos se recoge en la tabla 25.

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
Rechazo agudo	15 (30,6%)	8 (26,7%)	7 (36,8%)	0,329
Grados de rechazo				
- A0 (no rechazo)	34 (69,4%)	22 (73,3%)	12 (63,2%)	0,712
- A1 (rechazo mínimo)	4 (8,2%)	2 (6,7%)	2 (10,5%)	
- A2 (rechazo leve)	8 (16,3%)	5 (16,7%)	3 (15,8%)	
- A3 (rechazo moderado)	3 (6,1%)	1 (3,3%)	2 (10,5%)	
- A4 (rechazo grave)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

Tabla 25. Rechazo agudo. Frecuencia de aparición general y por grados.

Los pacientes estuvieron de mediana tras el trasplante 5 (3 – 8) días en la UCI y 25 (22 – 30) días ingresados hasta el alta hospitalaria. No se vieron diferencias significativas en estos tiempos entre los dos grupos. (ver tabla 26).

	TODOS	CON ANTIFIBRÓTICO	SIN ANTIFIBRÓTICO	<i>p</i>
Estancia en UCI (días)	5 (3 – 8)	6 (3 – 8)	4 (3 – 8)	0,761
Estancia hospitalaria (días)	25 (22-30)	25 (22-27,75)	26 (22-38)	0,441

Tabla 26. Estancia en UCI y hospitalaria.

SUPERVIVENCIA

Tal y como se ve en la figura 21, el grupo de pacientes tratados tiene una peor supervivencia en los primeros 6 meses, pero a partir del año la supervivencia de ambos grupos se iguala.

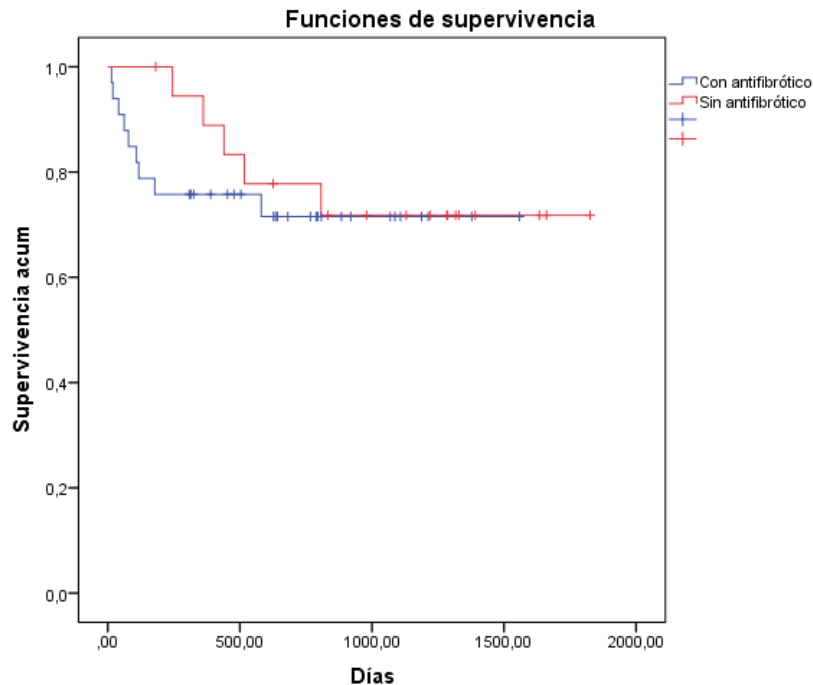


Figura 21. Gráfica de supervivencia mediante estimación de Kaplan – Meier. En los 6 primeros meses los pacientes sin tratamiento muestran mejor supervivencia que los pacientes sin tratar, para igualarse a partir del año; sin embargo, no hubo diferencias estadísticas ($p = 0,630$)

	30 días	60 días	90 días	180 días	1 año	3 años	4 años	<i>p</i>
CON ANTIFIBRÓTICO	93,9%	90,9%	84,8%	75,8%	75,8%	71,5%	71,5%	0,630
SIN ANTIFIBRÓTICO	100%	100%	100%	100%	88,9%	71,8%	71,8%	

Tabla 27. Supervivencia tras el trasplante. Muestra una tendencia mejor en los pacientes no tratados los primeros 180 días, pero no hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,630$).

DISCUSIÓN

La terapia con los fármacos antifibróticos pirfenidona y nintedanib podrían potencialmente interferir en el proceso cicatrización, incrementando el riesgo de complicaciones perioperatorias en los pacientes que requieren un trasplante pulmonar. Son varios los estudios [11, 12, 13, 14, 17, 18] que han demostrado que estos fármacos frenan la progresión de la FPI leve – moderada, pero a día de hoy el trasplante sigue siendo la única alternativa que mejora la supervivencia de los pacientes con FPI avanzada; es por esto por lo que nuestro estudio pretende determinar si la incidencia de estas complicaciones es mayor en el grupo de pacientes que toman el tratamiento antifibrótico en el momento del trasplante comparado con un grupo control sin tratamiento antifibrótico.

Este estudio muestra que los pacientes que recibieron tratamiento antifibrótico previo al trasplante no tuvieron mayor incidencia de sangrado o complicaciones perioperatorias relacionadas con la cicatrización de la pared torácica o las anastomosis bronquiales. Series de pocos pacientes, como las descritas por *Balestro* et al y *Delanote* et al, mostraron unos resultados similares a los nuestros, sin aparición de complicaciones mayores ni sangrado, si bien *Delanote* et al hallaron mayor incidencia de problemas en las anastomosis que los que muestra nuestro estudio. En esta línea, *Leuschner* et al, en un estudio controlado retrospectivo con un número de pacientes similar al de este estudio, obtuvieron iguales resultados en estos apartados. Esto afianza la idea de que la medicación antifibrótica usada hasta el momento del trasplante no aumenta el riesgo de sangrado o problemas en la cicatrización en general.

En relación con otros resultados, no hubo diferencias en la incidencia de rechazo ni de disfunción primaria de injerto. Además, tampoco tuvo consecuencias negativas sobre el tiempo de ventilación mecánica después del trasplante o la duración de la estancia en UCI y estancia hospitalaria en global.

Podría plantearse que los pacientes que tomaron tratamiento antifibrótico eran diferentes al grupo sin tratamiento, de tal manera que las características antropométricas, las comorbilidades, los resultados de las pruebas funcionales o el tiempo desde el diagnóstico hasta la intervención entre otros, eran más favorables en el grupo de estudio. Sin embargo, en la comparación de todos estos ítems vemos que no existen diferencias significativas en ninguna variable que pueda sesgar los resultados obtenidos (a excepción de cifras de PAPm ligeramente superiores en el grupo de tratamiento, aunque sin diferencias en la incidencia de hipertensión pulmonar).

Estudios previos, como el *Panther*, demostraron que la antigua triple terapia, que incluía corticoides, acetilcisteína y azatioprina, no asociaba mejor evolución e incluso aumentaba la mortalidad en pacientes con FPI, motivo por el que dejó de usarse. En el grupo de pacientes sin tratamiento de este estudio los pacientes tomaron más corticoides que los pacientes con tratamiento antifibrótico, aunque esto era algo esperable, ya que antes de la llegada de los antifibróticos eran el único tratamiento disponible.

Algunas de las potenciales complicaciones que aparecen después del trasplante podrían estar también explicadas por las características del trasplante, tales como edad a la que se realiza, tiempos de isquemia, tipo de trasplante o medicación inmunosupresora utilizada. No obstante, de nuevo vemos que no hubo diferencias en ningún apartado, lo que de nuevo apunta a que los resultados hallados muestran verdaderamente que el uso de la medicación antifibrótica no aumenta la incidencia de complicaciones perioperatorias.

Cabe destacar que los pacientes con tratamiento antifibrótico mostraron mejores resultados – un menor empeoramiento – en las pruebas de función respiratoria en los tres meses previos al trasplante, es decir, que estos pacientes llegan al momento del trasplante en mejor situación funcional que los pacientes sin antifibrótico, siendo un motivo más para no recomendar la suspensión de la medicación antifibrótica en el periodo pretrasplante. Sin embargo, es preciso en este sentido mencionar que los pacientes sin tratamiento fueron derivados más tarde al centro trasplantador desde el diagnóstico de FPI (342 días en aquellos con tratamientos VS 503 días sin tratamiento), y posteriormente ya una vez conocidos en el centro trasplantador tardaron menos tiempo en ser incluidos en lista de espera (377 días en aquellos con tratamiento VS 203 días en el grupo sin tratamiento). Aunque estas diferencias no fueron significativas, impresiona que los pacientes del grupo sin tratamiento antifibrótico llegaron más tarde al centro trasplantador, con peores pruebas funcionales y tuvieron que ser incluidos primero en lista de espera. Por ello, la gran importancia de derivar a los pacientes trasplantables al centro trasplantador en el momento del diagnóstico de FPI, tal y como recomienda la ISHLT.

El GAP index y LAS son dos escalas multidimensionales que en función de diferentes valores aportan información sobre la supervivencia estimada de los pacientes con FPI en el caso del GAP, y en candidatos a trasplante pulmonar por cualquier enfermedad en el caso del LAS. En este sentido, no hubo diferencias en estos valores entre ambos grupos, lo que implica una supervivencia estimada antes del trasplante similar. Sin embargo, en términos de supervivencia, vemos que durante los primeros meses el grupo de pacientes con tratamiento tiene una tendencia negativa respecto a los pacientes sin tratamiento, pero más a largo plazo, a partir del año después del trasplante, se iguala. En este sentido, no encontramos entre nuestros resultados una clara justificación para este hallazgo, ya que no existen diferencias significativas en la situación previa al trasplante ni tampoco hay diferencias en las características del trasplante ni en las complicaciones posteriores en ambos grupos. Sin embargo, las potenciales complicaciones tras el trasplante son muchas y muy variadas, tales como complicaciones cardiovasculares (enfermedad tromboembólica venosa, arritmias, cardiopatía isquémica), metabólicas (HTA, diabetes, hipercolesterolemia), inmunológicas (rechazo agudo celular y humoral) e infecciosas (infecciones bacterianas por microorganismos nosocomiales y resistentes, además de infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*, *Citomegalovirus* o *Aspergillus* entre otros), no estando estas registradas en este estudio. Tal vez, un reflejo de una mayor tasa de complicaciones cardiovasculares es la mayor necesidad de ECMO durante la cirugía en el grupo de los pacientes con antifibrótico, así como una mayor tendencia a una mayor necesidad de ECMO postrasplante, en ausencia de otros resultados que sugieran una peor evolución.

Sin embargo, nuestro estudio también tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, y por lo tanto con pérdida de información en algunas variables de algunos pacientes. Además, estos resultados pertenecen a un único centro y por lo tanto los resultados deben ser tomados con precaución antes de extrapolarse a otras poblaciones. Por otro lado, el número de pacientes es relativamente pequeño, en especial el grupo de pacientes sin tratamiento, y además se han incluido a todos los pacientes dentro del grupo de “tratamiento antifibrótico” y no se han explorado diferencias entre pirfenidona y nintedanib, ya que al subdividir más a los pacientes se habría perdido potencia estadística. Hay que tener en cuenta también que existe un predominio de pacientes con pirfenidona frente a nintedanib (ver Figura 18), probablemente influenciado por la aprobación y comercialización en Europa anterior de pirfenidona frente a nintedanib; la serie de *Balestro* et al obtuvo iguales resultados.

CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestro estudio puede ser un paso más en la recomendación del uso del tratamiento antifibrótico hasta el momento del trasplante en pacientes con FPI, sin que se evidencie una mayor tasa de complicaciones postrasplante que suponga una peor evolución en su caso, y llegando además al trasplante en mejor situación funcional. No obstante, asumiendo ciertas limitaciones, queremos indicar que se requieren más estudios para tener una confirmación fehaciente de nuestros hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society, European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002; 165(2): 277-304.
2. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788–824.
3. National Clinical Guideline Centre (UK). Diagnosis and management of suspected idiopathic pulmonary fibrosis: idiopathic pulmonary fibrosis, National Institute for Health and Care Excellence: clinical guidelines. London: Royal College of Physicians (UK); 2013.
4. Selman M, Carrillo G, Estrada A, Mejia M, Becerril C, Cisneros J, Gaxiola M, Pérez-Padilla R, Navarro C, Richards T, Dauber J, King TE Jr, Pardo A, Kaminski N. Accelerated variant of idiopathic pulmonary fibrosis: clinical behavior and gene expression pattern. *PLoS One*. 2007 May 30;2(5): e482.
5. Boon K, Bailey NW, Yang J, et al. Molecular phenotypes distinguish patients with relatively stable from progressive idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *PLoS One*. 2009;4(4): e5134
6. Balestro E, Calabrese F, Turato G, et al. 2016. Immune inflammation and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 11: e0154516.
7. Raghu G, Martinez R- J, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5): e44-e68.
8. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351:24–7.
9. Weill, David et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014—An update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Volume 34, Issue 1, 1 – 15.
10. Raghu G, Anstrom K, King T, Lasky J, Martinez FJ. Prednisone, Azathioprine, and N-Acetylcysteine for Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366:1968-1977.
11. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:1040–7.

12. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, et al. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010; 35:1079–87.
13. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet* 2011; 377: 1760-9.
14. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370:2083-92.
15. Xaubert A, Molina – Molina M, Acosta O, Bollo E et al. Normativa sobre el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(5):263-269
16. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, du Bois RM, Fagan EA, et al. Pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis: Analysis of pooled data from three multinational phase 3 trials. *Eur Respir J*. 2016; 47:243–53.
17. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2011; 365:1079-87.
18. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014; 370:2071-82.
19. King CS, Nathan SD. Practical considerations in the pharmacologic treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21:479–89.
20. Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Oct;38(10):1042-1055
21. Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014 –an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015; 34:1-15
22. Delanote I, Wuyts WA, Yserbyt J, Verbeken EK, Verleden GM, Vos R. Safety and efficacy of bridging to lung transplantation with antifibrotic drugs in idiopathic pulmonary fibrosis: a case series. 2016; 16(1): 156.
23. Leuschner G, Stocker F, Veit T, Kneidinger N, Winter H, Schramm R, Weig T, Matthes S, Ceelen F, Arnold P, Munker D, Klenner F, Hatz R, Frankenberger M, Behr J, Neurohr C. Outcome of lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis with previous anti-fibrotic therapy. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation* 2017.
24. Balestro E, Solidoro P, Parigi P, Boffini M, Lucianetti A, Rea F. Safety of nintedanib before lung transplant: an Italian case series. *Respirol Case Reps*. 2018;6: e00312.
25. Lambers C, Boehm PM, Lee S, et al. Effect of antifibrotics on short-term outcome after bilateral lung transplantation: a multicentre analysis. *Eur Respir J*. 2018 Jun 21;51(6).

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, querría agradecer a Víctor su inestimable ayuda, estando disponible siempre que lo necesité y orientándome en cada paso para que finalmente este trabajo salga adelante. Su forma de trabajar y su dedicación son un ejemplo para mí y un espejo en que mirarnos todos nosotros, que estamos a las puertas de ser médicos. También querría acordarme del Dr. JM Cifrián por la oportunidad de trabajar en este servicio y dirigir este trabajo.

Además, aprovecho estas líneas para acordarme de todo el personal sanitario que está dando lo mejor de sí durante la pandemia del COVID – 19. Encarnáis los valores que requiere esta profesión.

El trabajo de fin de grado marca un punto y a parte en la formación como médico, y es por eso por lo que quiero aprovechar para mostrar mi agradecimiento a todos lo que me han ayudado a llegar aquí.

En primer lugar, a mis compañeros. Todos los que han estado compartiendo el vaivén de emociones que es estudiar esta carrera, con sus momentos difíciles y tediosos, pero también para disfrutar. Creo que podré contar con muchos de ellos en el futuro para lo que necesite, al igual que ellos conmigo.

De estos años me llevo muchos compañeros de profesión; sin embargo, quiero acordarme de algunos cuya relación ha trascendido el plano académico – profesional y se han convertido en verdaderos pilares en mi vida. Son, con todo lo que ello significa, verdaderos amigos, y, como lo que son, estoy seguro de que con solo leer estas líneas sabrán identificarse. Gracias por todo lo vivido y por lo mucho que nos queda por delante.

Mención especial requieres tú, Marta. Puedo afirmar sin miedo que ninguno de mis éxitos académicos se puede entender sin ti, y que quiero que sigas a mi lado en todo lo que venga. Yo me siento seguro de poder conseguir lo que me proponga, pero ese “yo” no lo puedo concebir sin ti.

No hay mayor satisfacción para un hijo que hacer sentir orgulloso a su familia. Quiero agradecerlos por encima de todo cómo me habéis acompañado en el camino. Desde pronto me identifiqué con la profesión médica, y vosotros me habéis dado los mejores consejos sin nunca presionarme; siento que he tomado todas mis decisiones con libertad. Sé que en casa siempre habrá un apoyo incondicional a este – permíteme abuelo tu expresión – “pequeño galeno”.